Tox
1891
Lane Medical Library

Ueber die

giftige Wirkung der Gallensäuren

nebst einem Anhange über

die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe

(Bilirubin und Biliverdin).

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

David Rywosch

aus Witebsk.

Ordentliche Opponenten:

Dr. **E. Stadelmann.** — Prof. Dr. **H. Unverricht.** — Prof. Dr. **R. Kobert.**

Dorpat.

Druck von K. A. Hermann's Buchdruckerei.

1891.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Professor Dr. R. Kobert.

Dorpat, den 2. Mai 1891.

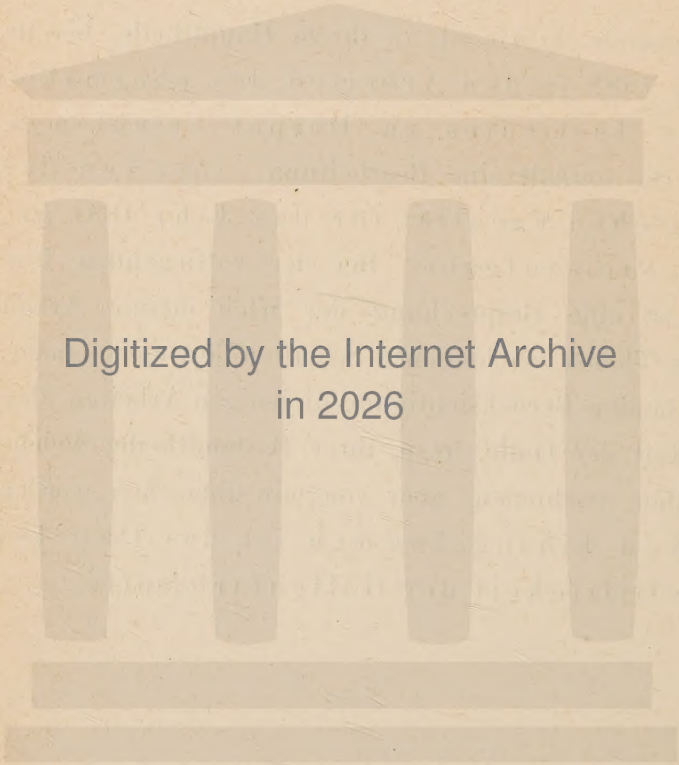
Nr. 209. Decan: Dragendorff.

Dem Andenken

meiner Mutter.

Mit Freude ergreife ich die Gelegenheit Herrn Professor Dr. R. Kobert meinen innigsten Dank auszusprechen für die liebenswürdige Unterstützung bei Ausführung dieser Arbeit.

Vorliegende Arbeit ist, in ihrem Haupttheile, bereits im Jahre 1888 in den Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat erschienen. (Bd. II.). Sie enthält eine Bearbeitung einer von der medicinischen Facultät für das Jahr 1887 gestellten Preisaufgabe. Bei der vorliegenden Umarbeitung ist eine Besprechung der nach meiner Arbeit über dieses Thema erschienenen Schriften hinzugekommen; ausserdem fanden Berücksichtigung diejenigen Arbeiten über die Giftigkeit der Galle, resp. ihrer Bestandtheile, welche bereits früher erschienen, aber von mir übersehen worden waren. Neu hinzugekommen ist das Capitel über die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154018_0135

I. Historisches.

Von den ersten Anfängen des medicinischen Wissens bis in die ersten Decennien unseres Jahrhunderts galt fast ausnahmslos die Anhäufung der Galle im Blute, unabhängig davon, welcher Ansicht man in Bezug auf die Entstehung und das Wesen derselben auch war, als Ursache vieler Störungen, d. h. man schrieb der Galle eine toxische Wirkung zu.

So nimmt Hippokrates vier Grundflüssigkeiten im Körper an: 1. Blut, 2. Schleim, 3. gelbe Galle und 4. schwarze Galle. Durch Uebermass, Mangel oder Stockungen der letzteren zwei entstehen Verderbnisse der Säfte, und diese bedingen zahllose Krankheiten.

Galen theilte die Krankheiten nach ihrem anatomischen Substrat in Krankheiten der Gewebe, der Organe und der Elementarsubstanzen, d. h. des Blutes, des Schleimes, der gelben Galle und der schwarzen Galle. Zufluss von Galle zu einem Organ bedinge scirrhöse Entzündung desselben. Bis in das 17. Jahrhundert galt nach desselben Autors Vorgang die Leber für den Bildungsheerd der Wärme und des Blutes und für das Centrum des vegetativen Lebens und die gallige Dyskrasie des Blutes als Ursache der Mehrzahl chronischer und acuter Krankheiten. Der Chylus, war die Ansicht, gehe aus dem Darm durch die Vena portae zur Leber. Hier, in der Leber, werde der Chylus zum Blute verarbeitet, und bei dieser Metamorphose bilden sich als Abfälle die gelbe Galle, die sich in der Gallenblase ansammelt, und die schwarze, die zur Milz gehe. Die Absonderung der Galle in excessiver Menge und in fehlerhafter Beschaffenheit, was bei einer Erkrankung der Leber stattfinden könne, galt als eine Quelle vieler Krankheiten. Die schwarze Galle galt als die giftigere: sie sollte chronische Leiden, Apoplexie, Convulsionen, Geistesstörungen (Melancholie) etc. hervorrufen. Nur Paracelsus und van Helmont (im 16. Jahrhundert) verwarfen fast alle pathogenetischen Beziehungen der Galle, der eine, weil dieses Secret ein

bedeutungsloses Unkraut sei, der andere, weil ein so edler Saft ein Balsam des Lebens, unmöglich Krankheiten veranlassen könne. Diese Stimmen fanden aber keinen genügenden Anklang, sondern blieben vereinzelt.

Die Entdeckungen der Chylusgefässe durch Aselli (1622) und des Ductus thoracicus durch Pecquet (1647) raubten der Leber die ihr zugeschriebene eminente physiologische Bedeutung und in dem ersten Eifer wurde sie zu einem blossen Absonderungsorgan der im Blute gebildeten Galle[1]) degradirt. Mit diesem Verluste ihrer physiologischen Bedeutung büsste die Leber jedoch nicht in gleichem Masse ihre grosse Bedeutung in pathologischer Beziehung ein; sie blieb noch immer Hauptquelle vieler Erkrankungen. Selbst Bartholinus, der am meisten zum Sturze der Galen'schen Lehre beigetragen hat, giebt zu, dass Fehler der Blutmischungen von Obstructionen und andere Krankheiten der Leber abhängig seien, obgleich dieses Organ nicht zur Blutbereitung diene. Mit kleinen Einschränkungen blieb diese Lehre unverändert bis in unser Jahrhundert. Die anatomischen und klinischen Beobachtungen des 18. Jahrhunderts brachten uns viel Neues über die Entstehung des Icterus und seinen Verlauf, aber wenig wurde geändert an der Ansicht von der Herkunft und Wirkung der Galle. Es bedurfte dazu chemischer Untersuchungen, physiologischer und pharmakologischer Experimente.

Die chemische Seite der Frage löste nach den Vorarbeiten von Thénard (1805), Gmelin (1826) und Demarçay (1838), A. Strecker, welcher in seiner Habilitationsschrift (Giessen 1848) das mysteriöse Gallenharz, von dem man bis dahin so viel geredet hatte, als ein Gemisch zweier Säuren erkannte, denen C. G. Lehmann dann die noch jetzt bestehenden Namen Glyco- und Taurocholsäure beilegte, und zu deren Nachweis Pettenkofer seine berühmte Reaction fand. Cholesterin wurde in der Galle von Chevreul (1815) nachgewiesen; Berzelius isolirte den Gallenfarbstoff, zu dem Gmelin bald seine Reaction fand (1826). Im Jahre 1858 wies Kühne die Abstammung desselben vom Blute nach. So wurde allmählig Licht in die Zusammensetzung der Galle gebracht. Joh. Müller löste den physiologischen Theil der Frage, indem er 1844 nachwies, dass die Galle nicht im Blute gebildet werde, wie man bis dahin meistens angenommen hatte, sondern in der Leber. Er führte diesen wichtigen Beweis an entleberten Fröschen. Dieses wurde später von

---

1) Auf die historischen Details der Frage nach dem hämatogenen Ikterus brauche ich deshalb hier nicht einzugehen, weil dieselben soeben von Max Schrader in Bd. 216 der Schmidt'schen Jahrbücher (p. 73) in sehr übersichtlicher Weise zusammengestellt worden sind.

Moleschott und Kunde bestätigt. An entleberten Warmblütern hat ihn erst in unseren Tagen Minkowski geführt.

An der Lösung des pharmakologischen Theiles der Frage, welcher zu eruiren hat, wie die Galle und ihre Bestandtheile wirken, hat man schon frühzeitig zu arbeiten angefangen.

Den ersten Versuch auf diesem Gebiete machte Deidier[1]) (1722). Er injicirte einem Hunde in die Venen die Galle Pestkranker. Der Hund starb alsbald. Denselben Erfolg erzielte Magendie bei seinen Injectionsversuchen. Goupil (1838) injicirte einem Hunde 16 g Galle, das Thier war «heftig ergriffen,» erholte sich aber bald. Diese Versuche haben keinen besonderen Werth, weil sie nicht mit filtrirter Galle ausgeführt worden sind.

Mehr Berücksichtigung verdienen die Versuche von F. Bouisson (1843). Derselbe machte parallele Versuche mit filtrirter und nicht filtrirter Blasengalle eines Rindes. Die Ergebnisse waren verschieden, trotzdem er bei beiden Versuchen gleiche Mengen von Galle benutzte. Die Kaninchen, denen nicht filtrirte Galle in die Jugularvene injicirt wurde, wurden alsbald «wie von einer Art Stupor befallen, holten mühsam Athem, schlugen um sich; bald darauf trat tetanische Steife ein, der Kopf wurde stark zurückgebogen und nach einigen Minuten erfolgte der Tod.» Die Section ergab Verstopfung in den Lungencapillaren durch die in der Galle suspendirten Stoffe. Die Kaninchen, denen filtrirte Galle injicirt wurde, ertrugen das Experiment gut. In der ersten halben Stunde trat Betäubung oder Unwohlsein ein, bald darauf erholten sie sich vollständig. Die Menge war 6 g pro Kaninchen.

In dem bald darauf erschienenen Handbuch der rationellen Pathologie von Henle (1847) finden wir schon die giftige Wirkung der Galle stark angezweifelt. Auf Rechnung der galligen Dyskrasie stellt er nur die gelbe Hautfärbung, während er die sonstigen Symptome, die den Icterus zu begleiten pflegen, wie Mattigkeit, gereizte Stimmung, manche Nervensymptome, anderen Störungen zuschreibt. Er hält auf Grund der oben erwähnten Versuche von Bouisson, auf Grund der klinischen Beobachtungen, dass eine theilweise «Retention» der Galle gut ertragen wird, und dass auch vollständige «Retention» einige Tage hindurch ohne besondere Störungen verlaufen kann, die verbreitete Ansicht von der Giftigkeit der Galle für ein ungeprüftes Vorurtheil, welches sehr die nähere Einsicht in den Krankheitszustand der Icterischen schädige, da man alle Störungen ohne weiteres der galligen Dyskrasie zuschreibe.

---

1) Citirt nach Platner, Die Galle; 1847. Hier sind auch die übrigen, die älteren Experimentalarbeiten betreffenden Citate nachzusehen.

So verhielt sich die Sache bis 1854. In diesem Jahre er schien die auf diesem Gebiete bahnbrechende Arbeit von Th v. Dusch[1]). Dieser Autor beschränkte sich nicht auf das Ex perimentiren mit Galle; er ist vielmehr der erste, der mit de verschiedenen Gallenbestandtheilen zu experimentiren begann Seine Versuche ergaben, dass Galle, ins Blut injicirt, sehr gifti wirke, und dass diese giftige Wirkung speciell durc die gallensauren Salze hervorgerufen werde. Be seinen Injectionsversuchen starben die Thiere fast immer unte asphyktischen Erscheinungen und Convulsionen. Da Taurin un Glycocoll an sich unschädlich sind, so schliesst Dusch, das bloss die Cholsäure das giftige Element sei. Ochsengalle un taurocholsaures Natron rufen nach Dusch ausserdem Zerreissun der Lungencapillaren hervor (wodurch diese Zerreissung entsteh bleibt unbeantwortet). Zur Erklärung der toxischen Wirkung grei unser Autor auf eine bereits 1840 von Hünefeld[2]) entdeckt aber unter Henle's Einfluss in Vergessenheit gerathene Tha sache, dass Galle die Blutkörperchen auflöse. Dusc stellte mit verschiedenen Bestandtheilen der Galle Versuche an und diese ergaben, dass die auflösende Wirkung allein die gallen sauren Salze besitzen. Ausserdem fand Dusch, dass die gallen sauren Salze auch Leberzellen und Eiterkörper chen aufzulösen vermögen. Diesen Befund versuch Dusch zum Verständniss der acuten gelben Leberatrophie z verwerthen und die bösartigen Cerebralsymptome, die fast imme die acute gelbe Leberatrophie begleiten, dadurch zu erklären. Vo allen Dingen behauptet er Horaczek[3]) gegenüber, dass di Cerebralsymptome nicht speciell diese Leberkrankheit charakten siren, sondern dass jeder Icterus von diesen Gehirnstörunge begleitet sein könne. Die Ursache vermuthet Dusch in de Einwirkung der gallensauren Salze auf die Blutkörperchen. «Ic kann mich nicht des Gedankens erwehren, dass Stoffe, welche ei so entschiedenes Vermögen haben, die Blutkörperchen aufzulöse wenn sie in den Kreislauf gerathen und in demselben nicht nu vorübergehend, wie bei Injectionsversuchen, sondern andauern verweilen, wohl ebenso gut zu Symptomen von Seiten des Nerve systems Veranlassung geben können, als wir im Typhus ga ähnliche Symptome von der veränderten Blutmischung entsteh lassen» (Dusch, S. 25).

---

1) Untersuchungen und Experimente als Beitrag zur Pathogenese d Icterus und der acuten gelben Atrophie der Leber. Leipzig 1854. Habi tationsschrift.

2) Der Chemismus in der thierischen Organisation. Leipzig 1840.

3) Horaczek, Die Gallendyskrasie. Wien 1743.

Im Jahre 1858 trat Frerichs[1]) mit seiner ganzen Autorität gegen die Dusch'sche Ansicht auf. Die Anhäufung der Gallenstoffe im Blute sei an sich von keinen gefährlichen Folgen. Mit Unrecht werde von einer Auflösung der Blutkörperchen durch Galle gesprochen; der Inhalt der Gallenblase besitzt diese Eigenschaft in geringerem Grade als destillirtes Wasser. Wenn auch die gallensauren Salze diese Eigenschaft besitzen sollten, so könne dies doch nicht in Betracht gezogen werden, da diese Salze sehr rasch durch Oxydation verwandelt würden und zwar nach seiner Vermuthung in den unschädlichen Gallenfarbstoff. Auch bezweifelt Frerichs Dusch's Angabe von der Lösung der Leberzellen durch Galle, gestützt darauf, dass Unterbindungen des Ductus choledochus keinen Zerfall der Zellen hervorrufen, und gestützt auf seine directen Versuche, welche ihm ergaben, dass die Leberzellen tagelang in Galle liegen können, ohne aufgelöst zu werden[2]). Die Anomalien der Nerventhätigkeit glaubt Frerichs auf Veränderung der Blutmischung zurückführen zu müssen: «Ich beschuldige hier nicht die Gallenbestandtheile, von deren Unschädlichkeit eine lange Reihe von Injectionsversuchen mich überzeugte, sondern suche die Ursache der Blutintoxication in der durch das Zerfallen der Drüsenzellen gesetzten vollständigen Aufhebung der Leberthätigkeit und in der alienirten Nierensecretion». Dagegen finden wir bei Frerichs Vermuthungen, dass die Galle an der Verlangsamung der Herzthätigkeit, welche so oft bei Icterus zu constatiren ist, schuld sei. Diese Vermuthung wurde zum Ausgangspunkt einer ganzen Reihe von Arbeiten über den Einfluss der Galle auf die Herzthätigkeit.

Der erste, der sich mit dieser Frage speciell beschäftigte, war Röhrig (1863). Seine Versuche ergaben, dass Galle, ins Blut injicirt, eine Pulsverlangsamung hervorriefe. Die Untersuchung der Betheiligung der einzelnen Gallenbestandtheile an dieser Wirkung zeigte, dass bloss die gallensauren Salze diese Wirkung ausüben und zwar sei das toxische Element bloss die Cholsäure, resp. deren Salze. Nach Injectionen von grösseren Mengen glycocholsauren Natrons erfolgte der Tod unter Herzparalyse. Röhrig stellt sich die Frage: «Wirkt die Galle, resp. wirken die gallensauren Salze direct auf das Herz, oder auf das Herzhemmungscentrum im Gehirn?» Zu diesem Behufe durchschnitt er die Nn. vagi, und die pulsverlangsamende Wirkung trat noch viel deutlicher hervor. Daraus zieht er den Schluss: Die Pulsverlangsamung kommt durch die specifisch

1) Klinik der Leberkrankheiten, Bd. I, p. 122.
2) Ibid. 1, p. 258.

lähmende Wirkung der gallensauren Salze auf das excitomotorisch Herzgangliensystem zu Stande.

Nach Röhrig's Arbeit erschien in demselben Jahre noc eine Abhandlung über diese Frage von Landois[1]). Diese bestätigte im Allgemeinen Röhrig's Befunde, machte aber di Beobachtung, dass kleine Mengen von glycocholsaurem Natron am ausgeschnittenen Froschherzen die Pulsfrequenz erhöhen.

Sodann prüfte Traube[2]) nach weit vollkommeneren Methoden und mit Hülfe des Kymographions die Einwirkung d gallensauren Salze auf das Herz. An einem curarisirten Hund beobachtete er nach Injection einer Lösung von Natron cholen cum der Pharmacopoea borussica, d. h. des Plattner'schen Salze eine bedeutende Abnahme des Blutdruckes im Aortensystem, unter gleichzeitiger Zunahme der Pulsfrequenz später jedoch verminderte sich dieselbe. Die bedeutende Erniederung des Druckes ist nun nach Traube, da sie zunächst ohne Verminderung der Pulsfrequenz eintritt, nur auf den Herzmuskel und zwar auf einen Schwächezustand desselben zu beziehen. «Die Ursache dieser Schwächung liege in der Einwirkung der gallensauren Salze auf das Blut, so dass ein in seinen Functionen beeinträchtigtes Blut durch die Coronararterien fliesst, welches nicht in normaler Weise auf die Muskelsubstanz einwirken könne». Ferner widerlegt Traube die Angabe, dass kleinere Dosen eine wesentliche Pulsbeschleunigung hervorrufen.

Bald darauf erschienen Leyden's «Beiträge zur Pathologie des Icterus» (Berlin 1866), in welchen der Verfasser sich eingehend mit der Frage von der Giftigkeit der Galle beschäftigt. Seine Untersuchungen ergaben, dass die gallensauren Salze Stoffe von eminent giftiger Wirkung seien. Ebenso wie Dusch und Röhrig schreibt er die Giftigkeit dem Gehalt an Cholsäure zu. Leyden analysirt die Wirkung der gallensauren Salze auf verschiedene Gewebe, resp. Organe und findet dass unter diesen Wirkungen die Auflösung der Blutkörperchen obenan stehe. Durch Vermittelung dieser Wirkung erst üben die gallensauren Salze eine giftige Wirkung auf die Organe aus durch mangelhafte Ernährung entstehe Herzschwäche, und die Leberzellen und Nierenepithelien degenerirten fettig. In gleicher Weise werde die Function des Centralorgans des Nervensystems beeinträchtigt, so dass ein comatöser Zustand bei den Versuchsthieren fast beständig einträte. Frösche verlören jede Sensibilität, ebenso höre bald das Vermögen der Reflexbewegung auf.

---

1) Deutsche Klinik 1863, Nr. 46.
2) Berliner klinische Wochenschrift 1864, Nr. 9 und 15.

Im Jahre 1869 erschien in Giessen eine Dissertation von Schack, die unter Winther's Leitung ausgeführt worden ist, «Ueber die Wirkung der Galle auf die Herzthätigkeit.» Schack konnte ebenfalls Pulsverlangsamung nach Injection von Galle constatiren. Im Gegensatz aber zu Röhrig, der, wie bereits erwähnt, eine specielle Wirkung der Cholsäure auf den excitomotorischen Ganglienapparat des Herzens annimmt, im Gegensatz ferner zu Traube und Leyden, die eine Schwächung des Herzens durch das verdorbene Blut annehmen, erklärt Schack diese Pulsverlangsamung durch die Einwirkung der Galle (er experimentirte nicht mit ihren Bestandtheilen) auf die quergestreifte Musculatur. Er fand nähmlich, dass Froschmuskeln, in Galle gebracht, ihre Irritabilität einbüssen und dabei sich morphologisch so verändern, dass sie ihre Querstreifung verlieren.

Fast parallel mit den Arbeiten von Röhrig, Landois, Traube, Huppert, Leyden und Schack, die sich hauptsächlich mit der Wirkung der gallensauren Salze beschäftigen, geht eine Reihe von Abhandlungen, welche sich die Erforschung der Wirkung eines anderen beständigen Gallenbestandtheiles — des Cholesterins — zur Aufgabe machen. Wie zu Röhrig's Arbeit, gab auch zu diesen Untersuchungen Frerichs den Anstoss. Wir sahen, dass Frerichs die schweren Gehirnsymptome, die unter dem Namen «cholämische Intoxication» bekannt sind, unter anderem auch der aufgehobenen Leberthätigkeit zuschreibt. Stoffe, die normal in der Leber aus dem Blute sich ausscheiden, werden zurückgehalten und können auf diese Weise zu schweren Hirnsymptomen führen. Nach Austin Flint[1]) (1862) ist das Cholesterin ein Umsetzungsproduct der Nervensubstanz; das Blut nimmt während seines Durchganges durch das Gehirn 2—3‰ Cholesterin auf und giebt beim Durchströmen der Leber fast ebenso viel wieder ab und zwar in die Galle. Wird nun der Gallenabfluss verhindert, so sammelt sich das Cholesterin im Blute an und verhindert den Stoffumsatz des Gehirns, was selbstverständlich zu Gehirnstörungen führen kann. Nun ergaben vergleichende Analysen des Blutes bei Gesunden 0,445—0,658, bei einem vorübergehend Icterischen 0,508 pro mille, dagegen bei einem Falle von tödtlichem Icterus 1,85 pro mille Cholesterin. Der Tod erfolgte bei dem Icterischen 6 Tage nach der Untersuchung des Blutes, und einige Tage vor dem Tode stellten sich nervöse Erscheinungen (Stupor, Sopor, Coma) ein. Diesen Zustand bezeichnet Flint als «Cholesterämie».

1) Citirt nach Uhle-Wagner's Handbuch der allg. Pathologie, VI. Aufl., p. 759.

Versuche an Thieren hat er wegen Mangels eines indifferente Lösungsmittels für Cholesterin nicht angestellt. Die Thatsach dass das Cholesterin bei schweren Leberkrankheiten im Blut vermehrt ist, ist später auch von Harley bestätigt worden.

Im Jahre 1869 erschienen drei Dissertationen in Strassbur von Grollemund, Tincelin und Pagès, die auf experi mentellem Wege mit der Erforschung der Gehirnstörungen, d bei Icterus gravis auftreten, sich beschäftigen. Grollemun schliesst sich Leyden's Ansicht, dass die gallensauren Salze a den Cerebralsymptomen schuld seien, an, Tincelin dagege der Flint'schen. Pagès erzielte zwar eine Vermehrung d Cholesteringehaltes im Blute nach Einspritzung von schwefelsa rem Eisenoxydul in den Ductus choledochus und dadurch erzielte Functionsstörung der Leber, aber seine Injectionsversuche v in Seifenlösung gelöstem Cholesterin ins Blut ergaben negativ Resultate, obwohl er im Verlaufe von 16 Tagen Hunden 2,57 Cholesterin beigebracht hatte.

Besonders eingehend beschäftigte sich mit der Frage v der Giftigkeit des Cholesterins Koloman Müller[1]), und schei bar erzielte er positive Resultate. Nach einer langen historisc kritischen Einleitung erklärt er die gallensauren Salz für keine besonderen Gifte. Er stellte selbst mit dies Substanzen Versuche an und fand, dass sie niemals psychisch Depression und Coma hervorriefen und also auch nicht Ursach der «cholämischen Intoxication» sein können. Trotzdem, da er Bamberger's gerechten Einwand, dass Versuche mit kl nen Mengen von Galle, selbst wenn sie einige Male wiederho werden, noch keine Erklärung für die Erscheinungen geben kö nen, welche bei schweren Icterusfällen vorkommen, erwähnt, läs er diesen Einwand dennoch selbst unberücksichtigt. Er injicir nämlich einem Hunde, und zwar einem «kräftigen». 0,4 g gl cocholsauren Natrons täglich ins Blut und setzte diesen Versu 14 Tage fort. Aber 0,4 g kann bei einem solchen Hunde rasc theilweise ausgeschieden, theilweise im Körper zersetzt werden eine theilweise Zersetzung erkennen ja selbst Hoppe-Seyler Kühne, Huppert, die am energischsten Frerichs' Ansic über die vollständige Zersetzung der gallensauren Salze im K per entgegengetreten sind, an. Gehen wir jetzt zu Koloma Müller's positiven Resultaten über. Bei seinen Versuch mit Cholesterin erzielte er, nach Injection von zwei Mal je mg ins Blut, bei den Thieren Abgeschlagenheit, die fortwähren zunahm, Schwerfälligkeit in den Bewegungen, Coma, Verlust d Sensibilität und 56 Stunden nach der ersten Injection den To

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. I, 1873, p. 213.

Seine Resultate sind aber mit grösster Vorsicht aufzunehmen. Er injicirte erstens kein gelöstes Cholesterin, sondern gepulvertes; zweitens mischte er es mit einem Medium, dessen Giftigkeit bei Application ins Blut mittlerweile von mehreren Autoren bewiesen worden ist, nämlich mit Glycerin. Ich möchte denselben jede Beweiskraft absprechen.

Feltz und Ritter[1]) liessen eine Reihe von Abhandlungen über die Erforschung der Wirkung der Galle, resp. ihrer Bestandtheile beim Uebertritt ins Blut erscheinen. Sie bestätigen, mit Ausnahme der fettigen Degeneration der Leberzellen und des Nierenepithels, fast vollständig Leyden's Angaben. Als Ursache aller Störungen gilt ihnen ebenfalls die Wirkung der Galle auf die Blutkörperchen. Als die giftigen Substanzen erkennen sie nur die gallensauren Salze, und zwar tauro- und glycocholsauren Salze an, während sie im Gegensatz zu Dusch, Röhrig, Leyden das cholsaure Natron (resp. choloidinsaures Natron) als ungiftig erklären. Cholesterin kann, nach ihren Untersuchungen, blos durch seine schwere Löslichkeit zu Embolien führen, ist aber an und für sich kein Gift.

Weiter sind zwei Arbeiten erschienen, welche die specifischen Wirkungen der gallensauren Salze auf den Herzganglienapparat einer erneuten Prüfung unterwarfen, nämlich von Wickham-Legg[2]) und von Vito Blay[3]). Der erste bestätigt im vollen Masse die Röhrig'sche Angabe: die Galle wirkt lähmend auf das excitomotorische Herzgangliensystem; Vito Blay dagegen erzielte ebenfalls eine Herabsetzung der Frequenz, schliesst sich aber in der Erklärung dieser Thatsache der Steiner'schen Auffassung[4]) an: die Galle, resp. die gallensauren Salze, wirken lähmend auf die excitomotorischen Remak'schen Ganglien des Sinus.

Alle diese obengenannten Arbeiten citirte ich bereits in der ersten Publication dieser Untersuchungen. Es ist mir damals die Arbeit von Löwit: «Ueber den Einfluss der gallensauren Salze auf die Herzthätigkeit etc.» entgangen (Zeitschrift für Heilkunde 1881.)

Löwit kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse, dass die gallensauren Salze zuerst eine Reizung der hemmenden Ganglien des Sinus hervorrufen, darauf erst eine

1) Journ. de l'anat. et de la physiol. 1874, 1875, 1876.

2) An inquiry into the cause of the slow pulse in jaundice. Proceedings of the Royal Society 1876, Nr. 169.

3) Experimentelle Untersuchung über die Wirkung des gallensauren Natrons auf die Herzthätigkeit. Inaug.-Dissert. Erlangen 1877.

4) Reichert's Archiv 1874.

Lähmung der excitomotorischen Ganglien des Herzens neben eine Lähmung der Herzmusculatur verursachen. Nach meiner Publica tion sind meines Wissens nur zwei Arbeiten, die die pharmako logische Wirkung der gallensauren Salze berücksichtigen, erschie nen: die Arbeit von Spalitta[1]) und die von J. de Bruin. Spalitta behauptet, dass die gallensauren Salze bloss eine Reizun der hemmenden Ganglien hervorrufen, gestützt auf seine Beol achtung, dass Atropinzusatz den Effect der Einwirkung der ga lensauren Salze bedeutend herabsetzt. Wir werden bei unsere Experimenten am Froschherzen auf diese Arbeit noch zu rückkommen, dort werden wir auch de Bruin's Schlüss berücksichtigen.

Bevor ich zur eigentlichen Arbeit übergehe, möchte ich noc der Substanzen, mit denen ich experimentirte, in kurzen Worte Erwähnung thun.

Blasengalle (meist Ochsen-, resp. Rindsgalle) bezog ic frisch von den hiesigen Fleischern. Das pharmakologische In stitut hat mir gereinigte entschleimte Ochsengalle, s viel ich brauchte, zur Verfügung gestellt. Aus dieser Galle prä parirte ich das sogenannte Platner'sche gallensaur Salz, d. h. das Gemisch von glyco- und taurocholsaurem Natron nach der üblichen Darstellungsmethode. Die anderen Gal lenbestandtheile, wie auch hyo- und chenocholl saures Natron bezog ich von Merck. Nur das Glycocoll der genannten Fabrik erwies sich als nicht besonders rein. E reagirte in Folge eines Gehaltes an Schwefelsäure stark saue Bevor ich es zu Versuchen benutzte, reinigte ich es daher sorg fältig von der anhaftenden Säure.

II. Wirkung der gallensauren Salze auf das Blut.

1. Wirkung auf die rothen Blutkörperchen.

In dem historischen Ueberblick sahen wir, dass die meiste Forscher, die der Galle eine toxische Wirkung zuschreiben, di selbe in dem Vermögen der gallensauren Salze, die Blutkörpe

1) Wirkung der Galle auf die Herzbewegung. Moleschotts Untersuch zur Naturlehre. Bd. 14, 1889.

2) Bijdrag tot de leer der geelzucht mit het oog op de vergiftige verkin der Bilirubine. Amsterdam 1889. Proefschrift.

chen aufzulösen, vermuthen. Deshalb wollen wir zuerst diese Frage behandeln. Die Auflösung entdeckte, wie schon erwähnt wurde, im Jahre 1840 Hünefeld[1]). Trotzdem aber, dass dieser Forscher seiner Entdeckung eine eminente Bedeutung zuschrieb (nämlich die Auflösung der Eiweissstoffe der Nahrung), gerieth sie in Vergessenheit, seitdem Henle in seiner allgemeinen Anatomie (1841) die Behauptung aufgestellt hat, dass die Galle diese Eigenschaft ihrem Wassergehalt verdanke, und dass für Froschblut die Galle geradezu das beste Aufbewahrungsmittel sei. v. Dusch, Kühne, Leyden, K. Müller, Feltz und Ritter aber fanden von Neuem, dass die Galle auflösend wirkt und zwar, dass die gallensauren Salze es sind, denen sie die auflösende Kraft verdankt. Gegenwärtig bezweifelt wohl Niemand mehr die Eigenschaft der gallensauren Salze, die Blutkörperchen aufzulösen. Es ist dies vielmehr eine durch Experimente festgestellte Thatsache, die in alle Lehrbücher der Physiologie und Pathologie Eingang gefunden hat. An dieser Thatsache haben wir nichts zu ändern. Versetzt man 1 ccm filtrirter frischer Ochsengalle, noch besser 1 ccm einer 5%igen Lösung eingedickter Ochsengalle (es ist gleichgültig, ob das Lösungsmittel Kochsalz oder destillirtes Wasser ist) mit 1 ccm frischen Blutes, so tritt nach kurzer Zeit eine vollständige Auflösung der Blutkörperchen, ohne irgend einen Bodensatz, ein. Prüft man die einzelnen Bestandtheile der Galle (die gallensauren Salze, Taurin, Glycocoll, Cholesterin) auf diese Wirkung, wie ich es mehrfach gethan habe, so sieht man, dass blos die gallensauren Salze diese Eigenschaft besitzen.

Nun begnügt man sich aber gegenwärtig nicht mehr mit dem blossen qualitativen Nachweise, dass irgend eine Substanz die Blutkörperchen aufzulösen vermag. Es ist vielmehr üblich, quantitativ festzustellen, bis zu welchem Verdünnungsgrade die auflösende Kraft irgend einer Substanz auf die Blutkörperchen sich äussere. In Bezug auf die Galle, resp. die Gallensäuren, haben wir darüber keine directen Angaben. Wir finden blos einerseits Ausdrücke, wie: die gallensauren Salze seien ein eminent starkes Auflösungsmittel für die Blutkörperchen; dagegen finden wir andererseits diese auflösende Wirkung als «schwach» bezeichnet. Zur Erforschung der auflösenden Kraft bediente ich mich der üblichen Methode. 1 ccm Blut wurde mit einem bestimmten Quantum physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und darauf 1 ccm der zu prüfenden Substanz von bekannter Concentration hinzugefügt, so dass ich den Verdünnungsgrad jedesmal genau kannte. Zur Controlle diente stets 1 ccm Blut

1) Siehe das Citat auf p. 12.

mit der physiologischen NaCl-Lösung bis zu dem entsprechenden Verdünnungsgrad vermischt, aber ohne Zusatz der zu prüfenden Gallensubstanz.

Ich untersuchte nach dieser Methode taurocholsaures, glycocholsaures, cholsaures, choloidinsaures, chenocholsaures und hyocholsaures Natron auf ihre auflösende Kraft. Das zu den Versuchen benutzte Blut stammte in der Regel von Kälbern, aber auch das von Hunden, Katzen und Kaninchen wurde gelegentlich mit berücksichtigt und verhielt sich fast ebenso. Eine partielle Auflösung der Blutkörperchen erfolgte selbst bei den am stärksten wirkenden Substanzen nur noch bei einer Verdünnung von 1 : 1500; bei 1 : 1700 trat gar keine Wirkung mehr ein. Zur Illustrirung dieser Thatsache sei es mir gestattet, hier einige Versuche anzuführen.

Versuch I. (Verdünnung 1 : 1500).

Ich mischte in 7 Gläsern

I	1 ccm	Blut	+	13 ccm	NaCl-Lösung	+	1 ccm	1 %iges	taurochols.	Natron
II	1 »	»	+	13 »	»	+	1 »	1 »	glycochols.	»
III	1 »	»	+	13 »	»	+	1 »	1 »	cholsaures	»
IV	1 »	»	+	13 »	»	+	1 »	1 »	choloidins.	»
V	1 »	»	+	13 »	»	+	1 »	1 »	chenochols.	»
VI	1 »	»	+	13 »	»	+	1 »	1 »	hyochols.	»
VII	1 »	»	+	14 »	»	als Controllportion.				

Nach 8 Stunden war in den Probirgläschen I, IV und V eine obere lackfarbene Schicht zu bemerken, während die anderen sich durch nichts von dem Controllgläschen unterschieden. Die Auflösung war in Gläschen V stärker, als in den beiden anderen, in IV am schwächsten. Eine vollständige Auflösung erfolgte selbst nach 24 Stunden nicht; immer blieb ein bedeutender Bodensatz, der aus noch ungelösten Blutkörperchen bestand.

Versuch II. (Verdünnung 1 : 1000.)

I	1 ccm	Blut	+	8 ccm	NaCl-Lösung	+	1 ccm	1 %iges	taurochols.	Natron
II	1 »	»	+	8 »	»	+	1 »	1 »	glycochols.	»
III	1 »	»	+	8 »	»	+	1 »	1 »	cholsaures	»
IV	1 »	»	+	8 »	»	+	1 »	1 »	choloidins.	»
V	1 »	»	+	8 »	»	+	1 »	1 »	chenochols.	»
VI	1 »	»	+	8 »	»	+	1 »	1 »	hyochols.	»
VII	1 »	»	+	9 »	»	als Controllportion.				

Wie im Versuche I, so erfolgte auch hier blos in den Gläschen I, IV und V eine theilweise Auflösung, aber schon nach 5 Stunden. In Gläschen V war die Lösung fast vollständig

während in I und IV ein bedeutender Bodensatz aus noch ungelösten rothen Blutkörperchen vorhanden war. Die anderen wiesen nichts vom Controllgläschen Abweichendes auf: ihr Blut war vollkommen ungelöst mit einer wasserhellen Schicht oberhalb der zu Boden gesunkenen Blutkörperchen.

Versuch III. (Verdünnung 1:900.)

I	1	ccm	Blut	+	16	ccm	NaCl-Lösung	+	1	ccm	2	%iges	taurochols.	Natron
II	1	»	»	+	16	»	»	+	1	»	2	»	glycochols.	»
III	1	»	»	+	16	»	»	+	1	»	2	»	cholsaures	»
IV	1	»	»	+	16	»	»	+	1	»	2	»	choloidins.	»
V	1	»	»	+	16	»	»	+	1	»	2	»	chenochols.	»
VI	1	»	»	+	16	»	»	+	1	»	2	»	hyochols.	»
VII	1	»	»	+	17	»	»	als Controllportion.						

Schon nach 1 Stunde erscheint eine aufgelöste lackfarbene Schicht in Gläschen V, dagegen in den Gläschen I und IV erst nach 3 Stunden. Zu derselben Zeit war schon in Gläschen V fast alles vollständig aufgelöst, wenn auch ein geringer Bodensatz von ungelösten Blutkörperchen noch immer zu constatiren war. In den anderen Gläschen war keine Spur von Auflösung.

Versuch IV. (Verdünnung 1:800.)

I	1	ccm	Blut	+	14	ccm	NaCl-Lösung	+	1	ccm	2	%iges	taurochols.	Natron
II	1	»	»	+	14	»	»	+	1	»	2	»	glycochols.	»
III	1	»	»	+	14	»	»	+	1	»	2	»	cholsaures	»
IV	1	»	»	+	14	»	»	+	1	»	2	»	choloidins.	»
V	1	»	»	+	14	»	»	+	1	»	2	»	chenochols.	»
VI	1	»	»	+	14	»	»	+	1	»	2	»	hyochols.	»
VII	1	»	»	+	15	»	»	als Controllportion.						

Nach ½ Stunde in Gläschen V eine aufgelöste lackfarbene Schicht, nach 1 Stunde auch in den Gläschen I und IV. Nach 2 Stunden eine vollständige Auflösung in Gläschen V ohne Bodensatz; auch in den Gläschen I und IV war die Auflösung recht stark, aber selbst nach 12 Stunden konnte doch noch ein deutlicher Bodensatz von ungelösten Blutkörperchen nachgewiesen werden. In Gläschen IV der Bodensatz grösser als in Gläschen I. Die anderen Gläschen verhielten sich wie im vorigen Versuch.

Versuch V. (Verdünnung 1:700.)

I	1	ccm	Blut	+	12	ccm	NaCl-Lösung	+	1	ccm	2	%iges	taurochols.	Natron
II	1	»	»	+	12	»	»	+	1	»	2	»	glycochols.	»
III	1	»	»	+	12	»	»	+	1	»	2	»	cholsaures	»
IV	1	»	»	+	12	»	»	+	1	»	2	»	choloidins.	»
V	1	»	»	+	12	»	»	+	1	»	2	»	chenochols.	»
VI	1	»	»	+	12	»	»	+	1	»	2	»	hyochols.	»
VII	1	»	»	+	13	»	»	als Controllportion.						

Bereits nach 10 Minuten eine vollständige Auflösung ohne eine Spur von einem Bodensatz in Gläschen V; nach einer Stunde

erfolgte eine solche auch in Gläschen I. In Gläschen IV war die Lösung ebenfalls nahezu vollständig, aber ein geringer Bodensatz aus rothen Blutkörperchen war noch immer vorhanden, selbst nach 12 Stunden. Die übrigen Gläschen verhielten sich wie im vorigen Versuche.

Versuch VI. (Verdünnung 1 : 600).

I	1	ccm	Blut	+	10	ccm	NaCl-Lösung	+	1	ccm	2	%iges	taurochols. Natron
II	1	»	»	+	10	»	»	+	1	»	2	»	glycochols. »
III	1	»	»	+	10	»	»	+	1	»	2	»	cholsaures »
IV	1	»	»	+	10	»	»	+	1	»	2	»	choloidins. »
V	1	»	»	+	10	»	»	+	1	»	2	»	chenocho's. »
VI	1	»	»	+	10	»	»	+	1	»	2	»	hyochols. »
VII	1	»	»	+	11	»	»	als Controllportion.					

In Gläschen V erfolgte eine vollständige Auflösung ohne irgend einen Bodensatz momentan, nach 10 Minuten eine solche in Gläschen I. In Gläschen IV trat eine Auflösung nach 1 Stunde ein, aber auch diese war nicht vollständig, denn selbst nach 12 Stunden war ein geringer Bodensatz von noch ungelösten Blutkörperchen vorhanden. Die anderen verhielten sich wie im vorigen Versuche.

Aus den letzten 2 Versuchen geht hervor, dass das chenocholsaure Natron in einer Concentration von 1:700, das taurocholsaure in einer solchen von 1:600 schon nach einigen Minuten Blut, welches mindestens 10fach mit Kochsalzlösung verdünnt ist, vollständig, ohne irgend einen Bodensatz zu hinterlassen, aufzulösen vermögen. Für unverdünntes Blut muss natürlich die Concentration noch viel stärker sein.

Es erübrigt noch, die Verhältnisse für die anderen Substanzen aufzufinden.

Versuch VII. (Verdünnung 1 : 500).

I	1	ccm	Blut	+	3,5	ccm	NaCl-Lösung	+	0,5	ccm	1	%iges	glycochols. Natron
II	1	»	»	+	3	»	»	+	1	»	1	»	glycochols. »
III	1	»	»	+	3	»	»	+	1	»	1	»	cholsaures »
IV	1	»	»	+	3	»	»	+	1	»	1	»	choloidins. »
V	1	»	»	+	3	»	»	+	1	»	1	»	hyochols. »
VI	1	»	»	+	4	»	»	als Controllportion.					

In Gläschen IV erfolgte nach 15 Minuten eine vollständige Auflösung ohne einen Bodensatz, nach 2 Stunden in Gläschen III eine lackfarbene Schicht, aber mit bedeutendem Bodensatz aus ungelösten rothen Blutkörperchen. Die Gläschen I und II ver-

hielten sich wie das Controllgläschen, d. h. sie zeigten nichts von einer Auflösung. In Gläschen V war eine geringe lackfarbene Schicht etwa nach 2 Stunden zu merken.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass das choloidinsaure Natron in einer Concentration von 1:500 die Blutkörperchen total aufzulösen vermag. Schon bei 1:550 ist dies, wie weitere Versuche zeigten, nicht mehr der Fall.

Versuch VIII. (Verdünnung 1:400.)

II	1 ccm	Blut	+	18 ccm	NaCl-Lösung	+	1 ccm	5	%iges	glycochols.	Natron
III	1 »	»	+	18 »	»	+	1 »	5	»	cholsaures	»
VI	1 »	»	+	18 »	»	+	1 »	5	»	hyochols.	»
VII	1 »	»	+	19 »	»	als Controllportion.					

Selbst nach 24 Stunden erfolgte in den Gläschen III und VI keine vollständige Auflösung. Dieselbe war blos etwas grösser als im vorigen Versuch. Gläschen II verhielt sich wie das Controllgläschen: keine Spur von Auflösung.

Versuch IX. (Verdünnung 1:300).

II	1 ccm	Blut	+	13 ccm	NaCl-Lösung	+	1 ccm	5	%iges	glycochols.	Natron
III	1 »	»	+	13 »	»	+	1 »	5	»	cholsaures	»
VI	1 »	»	+	13 »	»	+	1 »	5	»	hyochols.	»
VII	1 »	»	+	14 »	»	als Controllportion.					

Im Gläschen III erfolgte nach 4 Stunden eine vollständige Auflösung mit einem sehr geringen Bodensatz aus ungelösten Blutkörperchen, im Gläschen VI war der Bodensatz etwas grösser. Das Gläschen II zeigte nichts von einer Auflösung.

Versuch X. (Verdünnung 1:200).

II	1 ccm	Blut	+	8 ccm	NaCl-Lösung	+	1 ccm	5	%iges	glycochols.	Natron
III	1 »	»	+	8 »	»	+	1 »	5	»	cholsaures	»
VI	1 »	»	+	8 »	»	+	1 »	5	»	hyochols.	»

Gläschen III und VI zeigten schon nach 1 Stunde eine vollständige Auflösung ohne Bodensatz. Gläschen II zeigte eine geringe lackfarbene Schicht.

Also erst in einer Concentration von 1:100 tritt bei glycocholsaurem Natron eine theilweise Auflösung der Blutkörperchen (Gläschen II) ein. Vollkommene Auflösung ohne Bodensatz bekam ich bei glycocholsaurem Natron erst in einer Concentration von 1:50.

Bemerkt sei hier, dass das glycocholsaure Natron, welches ich bei diesen Versuchen gebraucht habe, krystallisirtes war; dass nicht krystallisirte löst viel stärker, manchmal selbst

bei 1 : 300. Es ist zu vermuthen, dass v. Dusch, Kühn etc. mit nicht krystallisirtem und daher nicht ganz reinem glyco cholsauren Natron gearbeitet haben, und wahrscheinlich deshall finden wir bei ihnen Angaben von einem starken Auflösungsver mögen desselben.

Aus den vorgeführten Versuchen sehen wir also, dass di stärkste auflösende Kraft das chenocholsaure Natron besitzt, sodan folgt das taurocholsaure, cholodinsaure, cholsaure, hyocholsaur und zuletzt das glycocholsaure Natron. Alles Weitere zeigt nach stehende, von Prof. Kobert aufgestellte Tabelle.

Tabelle der Auflösung

des 10—20fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnte Rinderblutes durch einige Agentien.

Name der Substanz.	Völlige Auflösung der rothen Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Concentration des Giftes von	Theilweise Auflösung der rothen Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Concentration des Giftes von	Nach welchem Beobachter.
Cyclamin	1 : 100 000	1 : 285 000	Tufanow
Sapotoxin	1 : 10 000	1 : 150 000	Kobert, Pachorukow
Quillajasaures Natron	1 : 8 000	1 : 100 000	Kobert, Tufanow
Senegin	1 : 8 000	1 : 32 000	Atlass
Ricinus-Solvin	1 : 5 000	1 : 8 000	Kobert
Chenocholsaures Natron	1 : 700	1 : 1 500	Rywosch
Taurocholsaures Natron	1 : 600	—	Rywosch
Choloidinsaures Natron	1 : 500	—	Rywosch
Cholsaures Natron	1 : 200	—	Rywosch
Hyocholsaures Natron	1 : 200	—	Rywosch
Glycocholsaures Natron	1 : 50	—	Rywosch
Aether	1 : 13	—	Tufanow

Diese Tabelle zeigt, dass die blutkörperchen-lösend Kraft der Gallenbestandtheile hinter der der Sa poninsubstanzen und des Solvins weit zurückblei

v. Dusch, Röhrig und Leyden gegenüber können wi hervorheben, dass die gallensauren Salze ihre auflösende Kra auf die Blutkörperchen nicht blos dem Gehalte an Chol säure verdanken, sondern dass diese Kraft auc durch die Paarung beeinflusst wird. Das taurocholsaur Natron löst viel stärker als das cholsaure (3—4 Mal stärker), da glycocholsaure dagegen viel schwächer (4 Mal schwächer). Felt und Ritter gegenüber ist zu betonen, dass auch das chol saure und das choloidinsaure Natron nicht al ungiftige Substanzen gelten können, ja dass si

giftiger als das glycocholsaure Salz sind. Auch aus meinen physiologisch-chemischen Versuchen, die bald besonders veröffentlicht werden sollen, geht deutlich hervor, dass die Eigenschaften der Cholsäure durch die Paarung modificirt werden und zwar nicht blos quantitativ, sondern auch qualitativ. Das cholsaure Natron vermag nämlich nicht Eiweiss in saurer Lösung zu fällen, dagegen besitzen diese Eigenschaft das taurocholsaure, wie auch das glycocholsaure Salz, wenn auch das letztere in viel geringerem Grade als das taurocholsaure.

Was den genaueren Vorgang der Auflösung der rothen Blutkörperchen durch die gallensauren Salze anbetrifft, so haben wir darüber Angaben bei Kühne und Leyden. Kühne hat das sofortige Verschwinden von Säugethierblutkörperchen nach Zusatz von 6%igem glycocholsauren Natron gesehen. Dagegen sollen nach Kühne Froschblutzellen durch die gallensauren Salze nicht aufgelöst werden, sondern nur sich entfärben, Leyden dagegen behauptet, dass auch die Froschblutzellen vollständig aufgelöst werden, nur sollen dieselben länger der Auflösung widerstehen. Ich fand, dass die Säugethierblutkörperchen, bevor sie sich auflösen, vollständig sich so verhalten, wie es L. Hermann in seinem Lehrbuch der experimentellen Toxikologie angiebt. Die Blutkörperchen verlieren zuerst ihre centrale Depression, an deren Stelle eine nabelartige Einziehung entsteht, der gebildete Trichter wird enger und schliesst sich; darauf erfolgt eine vollständige Auflösung. — Ganz anders verhalten sich die Froschblutkörperchen. Zu Beginn der Einwirkung sieht man, ohne irgend welche Formveränderungen zu bemerken, den Kern deutlicher hervortreten, während die Zelle selbst blasser wird. Plötzlich sehen wir den Kern mit einem Ruck aus der Zelle treten, manchmal bleibt er in der Zelle liegen, nachdem er ruckweise seine centrale Stellung verlassen. Die Zelle löst sich bald darauf vollständig auf; der Kern widersteht aber ziemlich lange, quillt endlich auf und zerfällt in Körnchen.

2. Wirkung auf das Spectrum des Blutes.

Meine Untersuchungen über diesen Punkt sind noch nicht abgeschlossen. Hier will ich nur hervorheben, dass mehr oder weniger concentrirte Lösungen der gallensauren Salze die Reduction des Oxyhämoglobins beschleunigen. Als Beleg möchte ich folgenden Versuch anführen.

Versuch XI.

In zwei gleich grossen, mittelst Glasstöpsel gut verschlossenen Fläschchen befinden sich luftfreie Blutlösungen. Das Fläschchen

A enthält Blut mit destillirtem Wasser im Verhältniss von 1 : 7 versetzt; das Fläschchen B enthält dieselbe Blutmischung, nu noch mit einem Zusatz von 0,03 g taurocholsaurem Natron au 10 ccm der Mischung. Um 10 Uhr 20 Min. ist die Mischun fertig und wird eingefüllt. Beide Gläser zeigen deutliche Oxy hämoglobinstreifen um 10 Uhr 30 Min. Um 5 Uhr 30 Min. i Fläschchen B nur reducirtes Hämoglobin; im Fläschchen A da gegen noch ganz deutlich die 2 Oxyhämoglobinstreifen erkennbar So blieb der Zustand den Abend über. Erst am anderen Tag un 12 Uhr 15 Min. war auch das Oxyhämoglobin im Fläschchen A verschwunden und nur noch reducirtes Hämoglobin nachweisbar

Die gallensauren Salze wirken also umgekehrt als das Cytisin, welches die Reduction des Oxyhämoglobins, wie auf p. 71 Bd. 2 dieser Arbeiten gezeigt wurde verlangsamt.

3. Wirkung auf die Blutgerinnung.

Es ist eine bekannte Thatsache, dass viele Substanzen welche die Blutkörperchen auflösen, auch die Blutgerinnung be schleunigen, bei gewisser Concentration sie aber auch hemmen resp. ganz aufheben. Auch die Gallensäuren weichen in diese Beziehung nicht ab. Die Ergebnisse meiner Versuche, welch mit Kaninchen- und Hundeblut angestellt wurden, lassen sich i Kurzem für das taurocholsaure Natron beispielsweise folgender massen wiedergeben: Das Optimum der Gerinnung lieg für tauro- und chenocholsaures Natron bei eine Concentration dieser Substanzen von 1 : 500 in Blute; bei einer Concentration von 1 : 250 hebe sie dagegen die Gerinnung vollständig au (Fügt man aber einige Tropfen einer mässig concentrirten Säure wie etwa der Salzsäure oder Essigsäure zu, so erfolgt jetzt momen tan die Gerinnung.) Bei 1 : 500 erfolgt die Gerinnung wesentlic rascher als im normalen Blute.

Es ist bereits durch die Arbeiten aus dem hiesigen physio Institut[1]) bekannt, dass die gallensauren Salze eine hemmend Wirkung auf die Gerinnung ausüben und ist diese Thatsache zu Darstellung des Gallensalzplasma's benutzt worden, um die Wir kung der »Extractivstoffe« (Nauck, p. 7) auf den Gerinnungs process zu erforschen. Es scheint aber diesen Forschern entgan gen zu sein, wenigstens erwähnen sie nicht, dass bei gering

1) a) Ueber leukämisches Blut. Inaugural-Dissert. von J. v. Samson Himmelstjerna 1885, Dorpat. b) Ueber eine neue Eigenschaft de Producte der regressiven Metamorphose der Eiweisskörper. Von Augus Nauck, Dissert. Dorpat 1886.

Concentration (1 : 500) die Gerinnung beschleunigt wird. Ausserdem kann ich v. Samson-Himmelstjerna nicht beistimmen, wenn er behauptet, dass das glycocholsaure Natron intensiver wirke als das taurocholsaure. Im Gegentheil, das taurocholsaure Natron wirkt bedeutend intensiver.

Wir sehen also, dass sich die gallensauren Salze sowohl in ihrem Verhalten zu den rothen Blutkörperchen als zur Fibringerinnung den Saponinsubstanzen analog verhalten. Höchst wahrscheinlich wird diese Aehnlichkeit auch für das Verhalten zum Oxyhämoglobin gelten, nur liegen zur Zeit darüber, was die Saponinkörper anlangt, noch keine Beobachtungen vor.

III. Wirkung der gallensauren Salze auf weisse Blutkörperchen, isolirte Zellen und einzellige thierische Organismen.

Wie die rothen Blutkörperchen, so unterliegen auch die weissen, ja selbst andere thierische Zellen einer Auflösung durch die gallensauren Salze. Dies gilt ferner auch für Amöben und Infusorien, wenn auch alle diese sich bedeutend resistenter erweisen. So lösen sich die Leberzellen der Säugethiere und die Flimmerzellen des Frosches nur schwer auf; die letzteren halten sich 5—10 Minuten lang ganz gut, selbst in einer 3%igen Lösung von taurocholsaurem Natron.

IV. Wirkung der gallensauren Salze auf die Musculatur.

Schon Ranke[1]) hebt hervor, dass die gallensauren Salze eine lähmende Wirkung auf die Muskeln ausüben. Diese Lähmung ist nach seiner Meinung Folge einer chemischen Veränderung der Musculatur. Schack[2]), der scheinbar Ranke's Arbeit nicht kannte, giebt an, dass die Muskeln unter Einwirkung von Galle ihre Irritabilität verlieren und dabei sich histiologisch in der Weise verändern, dass die Querstreifung verloren geht und der Inhalt der Muskelfasern vollständig gerinnt. Auf Grund

1) Reichert's Archiv 1864, p. 340.
2) Ueber die Wirkung der Galle auf das Herz. Inaugural-Dissertation, Dessen 1869.

meiner Versuche kann ich diese Angaben bestätigen. Werde z. B. einzelne Froschmuskeln (Gastrocnemius, Sartorius etc.) i eine 1%ige Lösung von taurocholsaurem Natron gebracht, s schrumpfen sie stark zusammen, erstarren unter Gerinnung d Myosins nach wenigen Minuten, werden wachsartig hart, u keine Art der Reizung vermag jetzt noch irgend welche Zucku gen hervorzurufen. Unter dem Mikroskop sehen wir, dass d Muskel seine Querstreifen verloren hat und vollständig geronne ist. Der Vorgang bei dieser Veränderung verläuft so, wie il Tufanow[1]) für das Cyclamin beschreibt: «Anfangs wird d gradlinig verlaufende Querstreifung unregelmässig wellen- od treppenförmig. Darauf sieht man auf einem hellen Grunde en Menge stark lichtbrechender Körnchen unregelmässig zerstreut od in Längslinien gruppirt auftreten, bis schliesslich eine klumpig gewundene, die Contouren der Fibrillen zeigende oder auch ga formlose Masse entsteht, durchsetzt von einer Menge kleiner Kör chen.» Eines Symptoms möchte ich dabei erwähnen, welch meines Erachtens für den Vorgang von einiger Bedeutung is Wirft man einzelne Muskeln in eine verdünntere, etwa 0,5%ig Lösung irgend eines gallensauren Salzes, so folgt zuerst eine Reil starker Zuckungen, etwa 15—20 Secunden lang, darauf e schrumpfen die Muskeln und verändern sich wie oben erwähn Es scheint also, dass zuerst eine Reizung des Muske stattfindet[2]), wenigstens in verdünnten Lösu gen; auf diese folgt dann als zweites Stadium d der Myosingerinnung.

Beim Blute sahen wir, dass die gallensauren Salze u ihre Derivate einen bedeutenden quantitativen Unterschied ihrer Einwirkung auf dasselbe aufweisen Einen solchen Unte schied können wir hinsichtlich des Verhaltens dieser Substanz zur Musculatur nicht constatiren; es ist vielmehr die Di ferenz der Intensität der Wirkung auf die Muske für die einzelnen gallensauren Salze eine nu geringe. Als Beispiele mögen hier einige Versuche mit tau und glycocholsaurem Natron dienen.

Versuch XII.

Beide Oberschenkel eines Frosches wurden je in eine 0,8%i Lösung tauro-, sowie glycocholsauren Natrons gebracht und dara mit dem Dubois'chen Inductionsapparat von Zeit zu Zeit gleicher Weise gereizt.

---

1) Arb. d. pharm. Inst. zu Dorpat. Bd. I.
2) Bereits von Kühne angegeben: Archiv für Anat. und Phys. 18

Schenkel A in 0,8%iges taurocholsaures Natron um 1 Uhr Min. eingelegt.

1. Bei Reizung mit schwachen inducirten Strömen: 1 Uhr 10 Min.: Zuckung; 1 Uhr 20 Min.: Zuckung; 1 Uhr 35 Min.: Zuckung; 2 Uhr: Zuckung.
2. Bei Reizung mit bedeutend stärkeren Strömen: 2 Uhr 25 Min.: schwache Zuckung; 2 Uhr 35 Min.: kaum wahrnehmbare Zuckung; 2 Uhr 40 Min.: dasselbe Verhalten; 2 Uhr 45 Min.: dasselbe Verhalten; 2 Uhr 50 Min.: keine Zuckung.

Schenkel B in 0,8%iges glycocholsaures Natron um 1 Uhr Min. eingelegt.

1. Bei Reizung mit schwachen inducirten Strömen: 1 Uhr 10 Min.: Zuckung; 1 Uhr 30 Min.: Zuckung; 2 Uhr: Zuckung; 2 Uhr 30 Min.: Zuckung.
2. Bei Reizung mit bedeutend stärkeren Strömen: 2 Uhr 40 Min.: schwache Zuckung; 2 Uhr 50 Min.: sehr schwache Zuckung; 3 Uhr: kaum wahrnehmbare Zuckung; 3 Uhr 10 Nin.: keine Zuckung.

Versuch XIII.

Die Oberschenkel eines anderen Frosches wurden in derselben Weise behandelt wie im vorhergehenden Versuche.

Schenkel A wurde in 1%iges taurocholsaures Natron um 1 Uhr 15 Min. gebracht.

1. Bei schwachen Strömen: 1 Uhr 30 Min.: Zuckung; 1 Uhr 40 Min.: schwache Zuckung; 1 Uhr 50 Min.: kaum wahrnehmbare Zuckung; 1 Uhr 55 Min.: dasselbe Verhalten.
2. Selbst bei viel stärkeren Strömen: 2 Uhr: dasselbe Verhalten; 2 Uhr 5 Min.: keine Zuckung.

Schenkel B in 1%iges glycocholsaures Natron eingelegt um Uhr 10 Min.:

1. Bei schwachen Strömen: 1 Uhr 30 Min.: Zuckung; 1 Uhr 40 Min.: dasselbe Verhalten; 1 Uhr 50 Min.: schwache Zuckung.
2. Selbst bei viel stärkeren Strömen: 2 Uhr: dasselbe Verhalten; 2 Uhr 5 Min: kaum wahrnehmbare Zuckung; 2 Uhr 10 Min.: keine Zuckung.

Wir ersehen aus diesen Versuchen, dass das taurocholsaure Natron auf Muskeln etwas energischer als das glycocholsaure Natron wirkt, aber lange nicht in einem solchen Masse stärker,

wie es beim Blute der Fall war. Viele andere, in analoger Weis angestellte Versuche ergaben Folgendes. Auch in der Ein wirkung auf die Muskeln ist das chenocholsaur Natron das giftigste aller gallensauren Salze in verdünnten Lösungen (0,3—0,5%) hören die Zuckungen be seiner Einwirkung noch etwas (3—5 Minuten) früher auf, als e bei taurocholsaurem Natron der Fall ist. Cholsaures Natron, s wie choloidinsaures und hyocholsaures, wirken nur wenig ene gischer als glycocholsaures Zur Constatirung dieses Unterschiede sind stärkere Concentrationen (1—1,5%ige Lösungen) erforderlic

Im Grossen und Ganzen zeigen die gallen sauren Salze auch in der Einwirkung auf di Musculatur eine auffallende Aehnlichkeit mi den Saponinsubstanzen. Dieselbe zeigte sich nicht etw nur am ausgeschnittenen Muskel, sondern auch bei Versuchen a ganzen warm- und kaltblütigen Thieren.

V. Wirkung der gallensauren Salze auf das Nervensystem.

1. Wirkung auf Gehirn und Rückenmark.

Die Frage, wie die Galle, resp. die gallensauren Salze, au das Nervensystem wirkt, spielt eine grosse Rolle in der Geschicht der Leberkrankheiten. Trotzdem aber ist sie selten Gegenstan einer speciellen Untersuchung geworden. Die ersten, auf Exper menten beruhenden Angaben über diese Wirkung finden wir b Ranke. Bei seinen diesbezüglichen Untersuchungen injicirt er einem Frosche 20 ccm einer 0,5%igen Lösung glycocholsaur Natron und sah, dass nach einer Stunde die Muskeln bei Re zung des Rückenmarks nur noch schwache Zuckungen aufwiesen 20 Minuten nach der Injection sah er bei demselben Frosche di Reflexe ganz fehlen. Daraus schliesst Ranke: «Auf die Gang lienapparate ist die Wirkung ebenso lähmend, wie auf die Mu culatur, wofür das Verschwinden der Reflexe und die schwache Zuckungen vom Rückenmark aus sprechen.» Die Einwirkun der gallensauren Salze auf die peripheren Nerven ist nac Ranke gering. Leyden konnte Ranke's Beobachtunge nur bestätigen. Aus Leyden's Injectionsversuchen ergiebt sic dass zuerst das centrale Nervensystem afficirt wird. Die Thie verlieren mehr oder weniger ihre Sensibilität; auch die Bew gung und die Reflexthätigkeit erlischt, aber directe Reizunge der motorischen Nerven rufen noch lange danach Bewegunge

n den Muskeln hervor. Während aber Ranke einen directen ähmenden Einfluss der gallensauren Salze auf das Nervensystem nnimmt, also eine primäre Wirkung, möchte Leyden diese ähmung als eine secundäre, erst durch das vergiftete Blut (manelhafte Ernährung) hervorgerufene Wirkung auffassen. Wie anke findet auch Leyden keine Einwirkung der gallensauren alze auf die peripheren Nerven. Bis auf den letzten Punkt kann ch diese Angaben bestätigen. Frösche, denen 0,07—0,08 g chenocholsaures oder taurocholsaures Natron, resp. 0,08—0,10 g cholsaures oder glycocholsaures Natron subcutan injicirt wird, erben gewöhnlich nach 1½—2 Stunden. Reizt man diese Frösche twa 30—40 Minuten nach der Injection, electrisch oder mechanisch, erfolgt keine Reaction: so können Hautstückchen, selbst Zehen geschnitten werden, die Frösche reagiren nicht. Präparirt man un den Nervus ischiadicus heraus, durchschneidet ihn und reizt n peripheren Theil, so erfolgt eine energische Zuckung in der ntsprechenden Extremität, dagegen erfolgt nach der Reizung es centralen Endes nur eine kaum wahrnehmbare in der andeen Extremität, und selbst diese Zuckungen hören bald darauf nz auf. Um ins Klare zu kommen, ob die Wirkung der gallenuren Salze auf das Nervensystem eine primäre oder secundäre eyden, Feltz und Ritter), vielleicht durch Herzlähmung edingte ist, machte ich wiederholt folgenden Versuch.

Versuch XIV.

Zwei gleich grossen Fröschen wird das Rückenmark blossgelegt und bei dem einen dasselbe mit etwas chenocholsaurem atron, taurocholsaurem Natron etc. in Substanz bestreut; nach niger Zeit, etwa nach 1—1½ Stunden, ist dann dieses Rückenark gelähmt, so dass Reizungen desselben keine Zuckungen rvorrufen, während das Thier in Bezug auf die Circulation ch ziemlich normal ist. Beim Controllfrosch dagegen rufen lbst schwache Reizungen des blossgelegten Rückenmarks, sogar ch 24 Stunden nach der Operation, Zuckungen der Musculatur rvor. Bestreuen mit indifferenten Salzen in gleicher Menge rkt nicht im Entferntesten so wie das mit gallensauren Salzen.

Hieraus, sowie aus vielen ähnlichen Versuchen, so roh sie ch sein mögen, glaube ich schliessen zu dürfen, dass alle allensauren Salze, namentlich aber das chenocholsaure Natron, eine Lähmung der Centren des ervensystems hervorrufen, und zwar eine rimäre.

2. Wirkung auf die peripheren Nerven.

Es erübrigt noch zu erforschen, wie die gallensauren Sal auf die peripheren Nerven wirken. Ich stellte zu diesem Behu eine Reihe von Versuchen folgender Art an: Der Unterschenk eines Frosches wurde mit dem Nerv. ischiadicus herauspräparir der Unterschenkel in die physiologische NaCl-Lösung gelegt u der Nerv in eine Lösung von bestimmter Concentration der z prüfenden Substanz. Der andere Unterschenkel desselben Frosch mit dem Nerv. ischiadicus in einer NaCl-Lösung von gleich Concentration diente zur Controlle. Diese Versuche ergaben a das Deutlichste, dass die gallensauren Salze, wie ch nocholsaures Natron, taurocholsaures Natron s. w. selbst in einer mässigen Concentration d Leistungsfähigkeit des Nervs bedeutend alter ren. Als Belege führe ich einige Versuche an.

Versuch XV.

Der Unterschenkel eines Frosches wurde in physiologisch Kochsalzlösung gebracht, der mit ihm zusammenhängende Ner ischiadicus aber in eine 2%ige Lösung von taurocholsaure Natron; der Nerv wurde von Zeit zu Zeit mit möglichst schwache Strömen des Du Bois'schen Schlittenapparats gereizt.

Bei Reizung nahe an der Durchschneidungsstelle des Nerve 12 Uhr 35 Min.: Zuckungen der Muskeln; 12 Uhr 40 Min Zuckungen der Muskeln; 12 Uhr 45 Minuten: Zuckungen d Muskeln.

12 Uhr 50 Min.: um eine Zuckung hervorzurufen, muss d Application ziemlich entfernt von der Durchschnittsstelle sta finden; 12 Uhr 55 Min.: keine Zuckung mehr.

Zur Controlle diente der andere Unterschenkel, dessen Ne gleichzeitig in 2%iger NaCl-Lösung gelegt war. Bis 3 Uhr kon ten starke Zuckungen im Unterschenkel durch Reizung des Ner hervorgerufen werden und zwar bei Applicationen der Electrod ziemlich nahe an der Durchschnittsstelle.

Versuch XVI.

Der Nerv wird in 1,5%iges taurocholsaures Natron, d Muskel wie im vorigen Versuche in physiologische Kochsalzl sung gelegt.

Bei Reizung nahe an der Durchschneidungsstelle des Nerve 10 Uhr 10 Min.: Zuckungen der Muskeln; 10 Uhr 20 Minute Zuckungen der Muskeln.

10 Uhr 30 Min.: Zuckungen der Muskeln, aber blos dann, wenn die Reizung ziemlich entfernt vom durchschnittenen Ende geschieht; 10 Uhr 40 Min.: dasselbe Resultat; 10 Uhr 50 Min.: dasselbe Resultat; 11 Uhr: um Zuckungen hervorzurufen, muss die Reizung noch entfernter als früher vom durchschnittenen Nervenende geschehen; 11 Uhr 10 Min.: dasselbe Verhalten; 11 Uhr 20 Min.: dasselbe Verhalten; 11 Uhr 30 Min.: der Reiz muss noch näher dem Muskel applicirt werden; 11 Uhr 40 Min.: dasselbe Verhalten; 11 Uhr 50 Min.: keine Zuckung mehr.

Zur Controlle diente der andere Unterschenkel, dessen Nerv in 1,5%iger Kochsalzlösung lag. Selbst um 4 Uhr Nachmittags erfolgten bei diesem auf Reizung des Nerven noch starke Zuckungen.

Bei Versuchen mit anderen gallensauren Salzen ergaben sich ähnliche Resultate.

Auch in geringen Concentrationen setzen also die gallensauren Salze die Leitungsfähigkeit des Nerven herab, und zwar scheint dies bedingt zu sein durch eine chemische Veränderung des Axencylinders, welcher, wie bereits von Rumpf[1]) dargethan wurde, durch Galle aufgelöst wird, eine Thatsache, die ich nach meinen Untersuchungen bestätigen kann.

Wenn es auch a priori zu erwarten ist, dass die peripheren Nervenendigungen unter der Einwirkung der gallensauren Salze ebenfalls afficirt werden, so musste dies doch durch directe Versuche constatirt werden. Unter Verhältnissen aber, wo die Leitungsfähigkeit der Nerven afficirt wird, sind solche Versuche ziemlich schwierig. Es musste der Moment abgepasst werden, wo die Leitungsfähigkeit noch nicht erloschen, die Nervenendigung dagegen event. bereits afficirt ist. Zu diesem Behufe injicirte ich einem Frosche taurocholsaures Natron subcutan in den Oberschenkel, präparirte nach 10—15 Minuten den Ischiadicus auf seinem Verlaufe in der Extremität heraus, durchschnitt ihn und reizte darauf das periphere sowie auch das centrale Ende. In den meisten Fällen waren die Resultate der Reizung beider Enden dieselben: entweder in beiden Extremitäten Zuckungen — d. h. bei Reizung des peripheren Endes in der gleichnamigen Extremität und bei Reizung des centralen Endes in der anderen oder in keiner. Aus einer grossen Anzahl von Versuchen habe ich nur 2 Mal folgendes Stadium der Wirkung angetroffen: Auf Reizung des centralen Endes erfolgten Zuckungen in der nicht verletzten Extremität, auf Reizung des peripheren aber keine

1) Citirt nach Grünhagen's Physiologie, Bd. I, p. 522.

der gleichnamigen Extremität, womit eine Lähmung der peripheren Endigungen der motorischen Nerven dargethan ist. Mit den anderen gallensauren Salzen dürfte man bei genügender Geduld im Experimentiren ähnliche Resultate bekommen.

Aus allen diesen Versuchen geht zur Genüge hervor, dass die gallensauren Salze alle Theile des Nervensystems in geringerem oder höherem Grad lähmend afficiren, eine Wirkung, welche bekanntlich auch den Giften der Saponingruppe zukommt.

Wie bei dem Muskel, ist auch bei dem Nervensystem der Unterschied in der Wirksamkeit der verschiedenen Gallensäuren kein so bedeutender, wie es bei dem Blute der Fall ist.

Taurin und Glycocoll verhielten sich dem Nerven wie dem Muskel gegenüber ebenso indifferent wie zum Blute.

VI. Wirkung der gallensauren Salze auf die Circulation.

I. Wirkung auf das Herz.

Wie bereits erwähnt, war Röhrig der erste, der den Einfluss der Galle auf die Herzthätigkeit verfolgte. Er fand, dass die Galle in ihren Hauptbestandtheilen, den gallensauren Salzen eine lähmende Wirkung auf die Herzthätigkeit ausübe. Diese Thatsache wurde später von mehreren anderen Forschern bestätigt. Nur herrscht keine Einigkeit in Bezug auf die Auffassung der Ursache. Röhrig vermuthet eine specifische Wirkung der gallensauren Salze auf den Herzganglienapparat; Traube misst die Schuld an dieser Herzlähmung dem durch die gallensauren Salze verdorbenen Blute bei. Dieser Meinung schliessen sich Leyden, Feltz und Ritter an. Schach und Ranke sagen, der Herzmuskel werde afficirt, da das Herz durch die gallensauren Salze ebenso chemisch verändert werde, wie jeder andere quergestreifte Muskel. Steiner[1] Legg und namentlich Blay[2]) dagegen treten wieder für die Röhrig'sche Auffassung der gangliären Lähmung ein. So kommt Blay z. B. auf Grund seiner Untersuchungen an

1) Reichert's Archiv 1874.

2) Exp. Unters. über die Wirkung des gallensauren Natrons auf die Herzthätigkeit. Dissert. Erlangen 1877.

Froschherzen zu folgenden wichtigen Schlüssen: 1) Die intracardialen Vagusendigungen werden durch die gallensauren Salze keineswegs beeinflusst; 2) die lähmende Einwirkung der Galle, esp. ihrer Salze, hat nur ihre Ursache in der deletären Wirkung derselben auf die Ganglien und zwar auf die im Sulcus des Froschherzens liegenden motorischen Remak'schen Ganglien; 3) starke Dosen wirken auch auf die Musculatur, doch ist diese Wirkung nicht die Ursache einer Pulsverlangsamung.

Spalitta behauptet, dass die gallensauren Salze, resp. Galle, blos die hemmenden Ganglien reizen. Brachte er nämlich in Froschherz, welches 68 Mal sich in der Minute contrahirte, 1 eine 5% Lösung von Ochsengalle, so stand das Herz nach 2 Minuten still, fügte er aber zu gleicher Zeit auch einige Tropfen einer 1% Atropinlösung hinzu, so schlug das Herz, welches ursprünglich 68 Pulse in der Minute zeigte, nach 30 Minuten noch 30, nach 42 Min. noch 6 Mal. Diese Beobachtung scheint mir jedoch keineswegs beweisend für die Spalitta'sche Auffassung zu sein. Es fragt sich, warum erfolgte trotz der Hinzufügung von Atropin doch eine Verlangsamung? Ferner hätte Spalitta auf das Herz, welches nach der Einwirkung der Galle zu schlagen aufhörte, mit Atropin eingewirkt, so hätte er sich leicht überzeugen können, dass das Herz doch nicht zum Pulsiren gebracht werden kann, was doch der Fall sein müsste, wenn die Galle so wie Muscarin (reizend auf die hemmenden Ganglien) wirkte. Wir können es uns nur auf diese Weise erklären, dass Atropin, als ein specifisch auf die hemmenden Ganglien wirkendes Gift, zuerst darauf einwirkt und deswegen das durch die Galle verursachte Vergiftungsbild etwas verwischt. De Bruin schliesst sich in der Hauptsache meiner Auffassung an: die gallens. Salze wirken lähmend wie auf die Herzganglien, so auch auf den Herzmuskel. Nur behauptet er, dass in den ersten Minuten der Einwirkung das glycochols. Na eine Reizung der excito-motorischen [1]), des taurochols. Na aber eine Reizung der hemmenden Ganglien hervorrufe. Er kommt zu diesem Resultate auf Grund der Beobachtung, dass bei der Einwirkung von glycochols. Na auf das Herz zuerst eine erhöhte Frequenz entsteht, bei taurochols. Na aber schon von vornherein eine verminderte Frequenz zu beobachten ist. Fügt er aber zu der taurochols. Nalösung Atropin hinzu, so entsteht eine Beschleunigung, die einige Minuten anhält und darauf erst der Verlangsamung Platz macht. Ich glaube, dass wir kaum aus dieser Beobachtung auf einen qualitativen Unterschied in der giftigen Wirkung des glycochols.

1) Es ist mir wohl bekannt, dass nach neueren embryologischen Untersuchungen von His u. Romberg (cf. Schmidts Jahrbücher, Bd. 229, Heft 2 u. 3) excitomotorische Ganglien gar nicht existiren.

Na und des taurochols. Na schliessen dürfen. Die Gallensäuren wirken, wie wir gesehen haben, lähmend auf alle Ganglienapparate, es wird auch keine Ausnahme machen mit den Herzganglien und thut es auch nicht. Wir müssen aber annehmen, dass sie, wie die meisten lähmenden Agentien, zuerst eine reizende Wirkung ausüben. Diese reizende Wirkung äussert sich bei beiden Salzen in einer vermehrten Frequenz der Pulse, denn auch de Bruin giebt an, dass auch bei taurochols. Na zuerst eine Steigerung der Frequenz auftritt, die aber sehr kurze Zeit anhält, was meiner Ansicht dadurch zu erklären ist, dass das taurochols. Na energischer lähmt und der Reizzustand rasch vorübergeht. Dass die hemmenden Sinusganglien keine besondere Rolle bei der Einwirkung von Gallensäuren spielen, scheint mir daraus zu erhellen, dass ich an dem Williams'schen Apparat, wo bei Einführung der Canule nur in die Kammer der Sinus weniger in Betracht kommt, dieselben Erscheinungen sehen konnte wie am ganzen freigelegten Froschherzen. Ausserdem ist nicht zu vergessen, dass auch der Herzmuskel, wie die Körpermuskeln bei der Einwirkung von Gallensäuren zuerst gereizt wird. Directe Versuche an dem ausgeschnittenen Froschherzen, sowie Durchströmungen an dem Williams'schen Apparate zeigen, dass der Herzmuskel stark afficirt wird, und es scheint mir wenigstens für das Froschherz sicher, dass die direct lähmende Einwirkung auf die Musculatur des Herzens sogar die Hauptrolle bei der Affection der Herzthätigkeit spielt.

Zur näheren Begründung dieser meiner Ansicht mögen folgende Versuche dienen.

Versuch XVII.

Ein isolirtes Froschherz wurde in 5 ccm physiologischer NaCl-Lösung gebracht; das Herz pulsirt 45 Mal in der Minute. Darauf wurde 1 ccm einer 5%igen Lösung von glycocholsaurem Natron der Flüssigkeit zugesetzt. Nach 2 Minuten, während welcher die Frequenz bis auf 50 in der Minute gestiegen war, wurde die Pulsation unregelmässig; der Ventrikel verharrte in einem halb systolischen Zustande, in 30 Secunden erfolgen blos 4—5 unregelmässige wurmartige, fast peristaltische Bewegungen, während die Vorhöfe innerhalb derselben Zeit 20 Mal pulsirten.

Dieser Zustand hielt 20 Minuten an. Wurde nun wieder 0,5 ccm derselben Lösung von glycocholsaurem Natron hinzugesetzt, so erfolgte nach 3 Minuten unwiderruflicher Stillstand. Während dieser 3 Minuten erfolgten 3—5 Contractionen der unterdessen bedeutend erweiterten Vorhöfe, während der Ventrikel in einem halb systolischen Zustande verharrte. Untersuchte ich nun gleich darauf den Herzmuskel mikroskopisch, so sah ich, dass er fast vollständig geronnen war.

Dieser Versuch liess sich in analoger Weise mit allen gallensauren Salzen machen. Bei den hier folgenden, zu seiner weiteren Erklärung dienenden Durchströmungsversuchen an dem Williams'schen Apparate sehen wir in den ersten Minuten des Durchströmens von mit gallensauren Salze versetztem Blute keine Herabsetzung der Frequenz, während die Menge der bei jeder Systole ausgepumpten Flüssigkeit, also des sogen. Pulsvolumens, wohl vermindert ist. Dieses scheint mir ein, wenn auch nicht ganz genügender Beweis für die Annahme zu sein, dass die Hauptaffection den Muskel trifft: die Contractionen des bereits geschwächten Herzmuskels sind in diesem Stadium nicht mehr kräftig genug, um das Blut in normaler Menge durchzupumpen, obwohl die nervösen Impulse dazu unverändert fortdauern.

Ich lasse hier einige derartige Versuche an dem Wiliams'schen Apparat folgen, die sämmtlich mit verdünnten Kalbsblut an den Herzen von Temporarien angestellt wurden. Die Frequenzzahlen und Quantitätszahlen beziehen sich immer auf eine ganze Minute. Die Quantität ist nach Cubikcentimetern gemessen.

Versuch XVIII.

Zeit.	Frequenz.	Quantität.	Bemerkungen.
10′ 57″	37	4,0	
59″	37	4,0	
11′ 1″	37	4,0	
3″	37	4,0	
5″	—	—	Zusatz von 1 ccm 6%igen taurocholsauren Natrons auf 25 ccm Blutmischung. Concentration also 1 : 433.
10″	37	3,5	
12″	37	3,5	
14″	38	3,5	Herzschlag noch ganz regelmässig.
16″	38	3,5	
18″	36	3,0	
20″	36	3,2	
22″	35	3,0	Der Herzrhythmus zeigt leichte Störungen.
24″	34	2,5	
26″	30	2,0	
28″	27	2,0	
30″	27	2,0	Rhythmus sehr gestört; die Diastolen unvollkommen. Die Herzwandungen werden durchlässig.
40″	25	1,8	Die Vorhöfe erweitern sich sehr stark in der Diastole; ihre Pulsfrequenz rascher als die des Ventrikels.
45″	38 21	1,5	Die erste Pulszahl bezieht sich auf den Vorhof, die zweite auf den Ventrikel.
50″	36 21	1,0	
52″	34 20	0,5	
55″	36 20	0,4	Die Durchlässigkeit der Herzwandungen sehr stark.

Zeit.	Frequenz.	Quantität.	Bemerkungen.
12′ 0″	30 0	—	Der Ventrikel steht zeitweise ganz still. Es wird daher die Concentration des Giftes durch Zusatz von 10 ccm unvergifteter Blutmischung abgeschwächt.
8	32 0	-	Das vergiftete Blut wird vollständig entfernt und der Apparat mit unvergiftetem neu gefüllt. Die Durchlässigkeit der Herzwandungen dauert trotzdem an, ebenso der Stillstand des Ventrikels.
11″	33 10	0,5	Die Pulsation beginnt wieder.
15″	36 21	1,5	
17	36 20	1,5	Vorhöfe sehr stark ausgedehnt; Diastole des Ventrikels dagegen unvollkommen.
19″	34 20	1,5	
25″	32 18	1,0	
30″	30 14	1,0	
35″	32 14	1,0	
37″	32 13	1,0	
40″	30 14	1,0	
48″	30 14	1,0	
55″	30 11	0,5	Zustand noch derselbe wie 12 Uhr 15 Min. Die Durchlässigkeit ist nicht wieder geschwunden.
1′ 1″	—	—	Zusatz von 1 ccm 6%igen taurocholsauren Natrons auf 25 ccm Blutmischung.
3″	14 11	—	
6″	5 0	—	
8″	—	—	Completer Stillstand, der durch giftfreie Blutlösung nicht wieder zu beseitigen ist. Ebenso sind Zusatz von Atropin und Digitaleïn ohne Einwirkung; ebenso der electrische Strom.

Die sofort vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab Schwund der Längs- und Querstreifung der Muskelfasern.

Versuch XIX.

Zeit.	Frequenz.	Quantität	Bemerkungen.
11′ 0″	47	5,0	
3″	50	6,0	
6″	50	6,0	
9″	50	6,0	
10	-	—	Zusatz von 1 ccm 5%igen chenocholsauren Natrons auf 25 ccm Blutmischung.
12″	50	6,0	Concentration also 1 : 520.
14″	52	6,2	
18″	52	6,5	
20″	51	6,0	
22″	50	6,0	
24″	50	5,5	
25″	50	4,5	Die Systolen sind nicht so vollständig wie früher, und sie werden in den folgenden Minuten immer kleiner.
26″	50	4,0	
28″	50	3,5	
30″	45	3,0	
31″	45	2,5	Das Herz beginnt peristaltische Bewegungen auszuführen. Die Vorhöfe beginnen für sich zu pulsiren und die Herzwandung wird durchlässig.
32″	45	2,5	
33″	45	2,5	

Zeit.	Frequenz.	Quantität.	Bemerkungen.
11′ 34″	—	—	Zusatz von noch 1 ccm 5%igen chenocholsauren Natrons. Concentration jetzt 1 : 270.
36″	45	2,5	
37″	39	2,0	Auf eine Pulsation des Ventrikels 2 oder 3 Pulsationen des Vorhofes, der sich unterdessen stark erweitert hat.
38″	33	1,7	
40″	16	1,0	
41″	10	0,5	Auf 4 5 Pulsationen des Vorhofes eine unregelmässige des Ventrikels.
42″	7	—	
43″	5	—	
44″	4	—	

5 Minuten lang pulsirte das Herz 3—7 Mal in der Minute ohne Pumpkraft. Das Herz bleibt darauf stehen in halber Systole; nur der Vorhof pulsirt 3 –4 Mal in der Minute, was 3 Minuten dauert, darauf steht das Herz ganz still. Durchströmung des Herzens mit nicht vergiftetem Blute hilft nichts, auch Digitaleïn ruft keine Pulsationen hervor.

Versuch XX.

Zeit.	Frequenz.	Quantität.	Bemerkungen.
4′ 26″	46	7,7	
28″	46	7,7	
31″	46	7,8	
32″	—	—	Es werden 3 ccm einer 5%igen Lösung Natron glycocholic. zu 25 ccm Blutflüssigkeit hinzugesetzt Concentration also 1 : 186.
34″	48	6,5	
35″	46 30	4,0	
40″	30 12	2.5	
50″	22 10	2,0	
58″	13 6	1,5	

5 Uhr 5 Min: Completer Stillstand. Jetzt wird mit normalem Blute ausgewaschen; trotzdem keine Erholung. Das Herz fühlt sich hart an und die Musculatur ist vollständig geronnen.

Ich habe ähnliche Versuche mit allen meinen Substanzen angestellt, und diese ergaben, dass das Herz sich zu ihnen wie der Muskel und Nerv, nicht aber wie das Blut verhält, d. h., dass der Unterschied der Intensität ihrer qualitativ durchaus gleichen Einwirkung auf das Herz nicht so erheblich ist, wie es bei dem Blute der Fall war, obgleich auch hier das cheno- und taurocholsaure Salz energischer wirken als die übrigen Subtanzen. Taurin und Glycocoll verhielten sich auch hier indifferent.

Wie schon bei Untersuchung der Wirkungen auf das Blut, die Musculatur und das Nervensystem, so ergiebt sich auch in Bezug auf das Herz eine ganz auffallende Uebereinstimmung der Wirkungen der Saponinsubtanzen mit den gallensauren Salzen. Dort wie hier sehen wir, wie die Herzganglien und der Herzmuskel gelähmt werden; die

Muskelwirkung ist bei beiden auf das Froschherz eine sehr grobe, stets mit dem Mikroskop, meist aber schon beim Anfühlen und Ansehen mit dem unbewaffneten Auge merkbare. Für das Herz der Warmblüter sind dieselben Wirkungen zu vermuthen; zum Nachweis der anatomischen Veränderungen derselben sind freilich die bisher angestellten mikroskopischen Untersuchungen noch nicht genügend zahlreich.

2. Wirkung auf die Gefässe.

In Bezug darauf, wie die gallensauren Salze auf die Gefässe wirken, finden wir eine Angabe bei Feltz und Ritter, entlehnt einer mir im Original unbekannten Untersuchung von Haro, dass das Blut durch enge Röhren nach Zusatz von taurocholsaurem Natron schneller abfliesst. Diese Angabe kann ich trotz mehrfacher zu diesem Behufe an Capillaren angestellten Versuche nicht bestätigen; dagegen ergaben meine Durchströmungsversuche an Fröschen, wie auch an überlebten Organen der Säugethiere, dass die Gefässe unter dem Einflusse der gallensauren Salze in grösseren Dosen stark contrahirt, in geringeren aber erweitert werden, eine Erscheinung, die auch Kiwull[1]) nach mir bei seinen Untersuchungen mit Solvinpräparaten gesehen hat. Als Beleg führe ich 2 Versuche an:

Versuch XXI.

Durchströmung eines Frosches mit Ringer'scher Lösung. Es fliessen durch in der

1. Minute	12	ccm
2. »	12	»
3. »	12	»
Jetzt wird statt der Ringerschen Lösung zur Durchströmung eine Lösung von gallensaurem Natron 1 : 100 benutzt.		
4. Minute	12,0	ccm
5. »	6,0	»
6. »	3,5	»
7. »	3,5	»
8. »	3,0	»
9. »	3,0	»
10. »	3,0	»
Nun wird wieder Ringer'sche Flüssigk. durchgeströmt.		
11. Minute	3,0	ccm
12. »	3,5	»
13. »	3,5	»
14. »	3,5	»
15. »	4,0	»
16. »	4,8	»
17. »	6,0	»
18. »	6,0	»
19. »	6,5	»
Statt der Ringer'schen Flüssigkeit wird gallensaures Natron 1 : 100 durchgeströmt.		
20. Minute	4,0	ccm
21. Minute	3,5	ccm
22. »	3,0	»
23. »	2,5	»
24. »	2,5	»
25. »	2,5	»
Nun wird wieder Ringer'sche Flüssigk. durchgeströmt.		
26. Minute	2,5	ccm
27. »	2,5	»
28. »	2,5	»
29. »	2,5	»
30. »	2,5	»
31. »	2,5	»
32. »	2,5	»
33. »	2,5	»

Aus diesem Versuche ist zu ersehen, dass verhältnismässig grosse Dosen von gallensaurem Natron die Ausflussmenge stark

1) Ueber Solvinpräparate. Inaug.-Dissert., Dorpat 1888.

verringern; aber dabei ist zunächst noch eine relative Erholung der Gefässe möglich (vergl. die Minuten 16—19); wird aber die Dosis noch vergrössert, resp. lässt man die Einwirkung lange dauern, so geht die Möglichkeit einer Erholung verloren (vergl. die Minuten 23 -33). Fast alle Versuche, die ich nach dieser Methode anstellte, gaben ein ähnliches Resultat, so dass ich mich mit Anführung dieses einen Protokolles begnügen kann. Aus denselben Gründen werde ich auch nur einen Durchströmungsversuch an überlebenden Theilen des Warmblüters anführen. Diese Durchströmung geschah nach der in diesen Institutsarbeiten schon oft besprochenen Methode.

Versuch XXII.

Niere eines Ochsen; Durchströmung mit dem unverdünnten Blute desselben Thieres etwa 45 Minuten nach dem Schlachten. Das angewandte Gift war Natron taurocholicum, welches in wässeriger Lösung dem Blute zugesetzt wurde. Das Blut strömte unter einem constanten Drucke von nur 100 mm Hg durch das Organ.

Zeit.	Ausfliessende Blutmenge pro Minute in ccm.	Concentration des Giftes im Blute.	Absolute Giftmenge, welche durch das Organ floss.	Bemerkungen.
	Normales Blut			
4′ 0″	30			Beginn d. Durchströmung.
1″	20			
2″	15			
3″	15			
4″	15			
5″	15			
	Vergiftetes Blut			
6″	15			
7″	17	1 : 1000		Deutliche Zunahme der Ausflussmenge von der zweiten Minute an.
8″	20			
9″	26		78 mg	
	Normales Blut			
10″	27			
11″	25			
12″	25			
13″	25			
	Vergiftetes Blut			
14″	25			Dieselbe Wirkung wie oben.
15″	42	1 : 1000		
16″	48		115 mg	
	Normales Blut			
17″	49			Die Giftwirkung lässt langsam nach und der Strom kehrt allmählig zur früheren Breite zurück.
18″	33			
19″	31			
20″	32			

Zeit.	Ausfliessende Blutmenge pro Minute in ccm.	Concentration des Giftes im Blute.	Absolute Giftmenge, welche durch das Organ floss.	Bemerkungen.
4′ 21″	30			
22″	26			
23″	26			
24″	26			
	Vergiftetes Blut			
26″	31	1 : 2000		
27″	58			Deutliche Stromverbreiterung von der zweiten Minute ab.
28″	59		74 mg	
	Normales Blut			
29″	58			
31″	27			
32″	30			Allmählig verengt sich das Strombett wieder.
33″	27			
34″	26			
35″	24			
36″	25			
37″	23			
38″	23			
39″	21			
	Vergiftetes Blut			
41″	30	1 : 2000		
42″	35		32 mg	Wieder Verbreiterung in der zweiten Minute.
	Normales Blut			
43″	35			
44″	28			Wieder Verengerung durch normales Blut zur Norm.
45″	26			
46″	26			
47″	26			
48″	26			
	Vergiftetes Blut			
49″	28	1 : 200		Bei dieser Concentration tritt Starre der Gefässwandung und dadurch erhebliche Verschmälerung des Blutstromes ein.
50″	17			
51″	18			
52″	14			
53″	10			
54″	10		485 mg	
	Normales Blut			
55″	18			
56″	28			Normales Blut beseitigt die Starre und jetzt tritt für einige Minuten dieselbe Wirkung wie vorhin nämlich Gefässerweiterung ein, die allmählig vorüber geht und nur wieder normaler Breite Platz macht.
57″	36			
58″	50			
59″	44			
5′ 0″	40			
1″	35			
2″	34			
3″	31			
4″	27			
5″	26			
6″	25			
7″	24			
8″	26			
9″	24			

Zeit.	Ausfliessende Blutmenge pro Minute in ccm.	Concentration des Giftes im Blute.	Absolute Giftmenge, welche durch das Organ floss.	Bemerkungen.
5′ 10″	23			
11″	20			
12″	20			
13″	20			
	Vergiftetes Blut			
14″	20			
15″	8	1 : 200		Die Verengerung des Strombettes tritt schon in der zweiten Minute wieder ein.
16″	8			
17″	5		205 mg	
	Normales Blut			
18″	5			
19″	6			
20″	6			
21″	7			
22″	6			Langsamer Schwund der Starre der Gefässe.
23	15			
24″	20			Abbruch des Versuchs.

Als Resultat aller meiner in dieser Richtung angestellten Versuche glaube ich folgenden Schluss ziehen zu können. Bei Zusatz geringer Mengen von irgend einem gallensauren Salze tritt deutliche Verbreiterung, bei grossen Mengen, ähnlich wie beim Cyclamin, Verschmälerung der Gefässe ein. Die Verbreiterung muss als Lähmung der Wandganglien, die Verengerung als Wandstarre aufgefasst werden. Bei der Durchströmung am Frosche wurde in Folge zu grosser Mengen des angewandten Giftes, oder in Folge besonderer Empfindlichkeit der Froschgefässe, nur das zweite Stadium der Vergiftung wahrgenommen, d. h. Abnahme der Ausflussmenge. Da die Frösche nicht mit Blut durchströmt werden, so sind die Versuche an Warmblüterorganen entschieden beweisender.

VII. Wirkung der gallensauren Salze auf den Verdauungstractus.

Der erste, welcher Thieren Galle per os applicirte, war Bouisson. Er brachte einem Hunde in den Magen 120 g Galle. Um die Entleerung derselben durch Erbrechen zu vermindern, wurde die Speiseröhre unterbunden. Es zeigten sich deutliche Anstrengungen zum Erbrechen; später erfolgte heftiger Durchfall. Das Thier war während dieser Zeit «traurig und niedergeschlagen», erholte sich aber bald. Leyden machte einen

ähnlichen Versuch an einem Kaninchen. Es trat ebenfalls heftiger Durchfall ein. Das Thier frass seit der Application nichts. Der Harn enthielt weder Gallenfarbstoff noch Gallensäuren. 7 Tage nach der Application starb das Thier, die Section ergab nichts Abnormes. Ich stellte meine Versuche an Hühnern und Kaninchen an.

Versuch XXIII.

50 g eingedickter Ochsengalle wurde zu 54 Pillen verarbeitet und 2 Hühnern im Verlaufe von 3 Tagen verfüttert (an den ersten 2 Tagen bekam jedes Huhn je 11, am 3. je 5 Pillen). Schon am 1. Tag trat, etwa 3 Stunden nach der Verabreichung, heftiger Durchfall (grüner stark schaumiger Koth) ein. Ausser einer unangenehmen Geschmacksempfindung, welche man aus den Mund- und Schluckbewegungen, wie aus dem öfteren Abwischen des Schnabels an den Federn leicht ersehen konnte, war am 1. Tage im allgemeinen Verhalten der Hühner nichts Abnormes zu bemerken. Dagegen trat Mattigkeit, vollständige Appetitlosigkeit am 2., 3. Tage ein; der Durst war dagegen ungeheuer. Die Hühner tranken fast den ganzen Tag durch. Aus dem Munde floss beständig Speichel; zu gleicher Zeit fand gallige Kothentleerung, scheinbar unwillkürlich, statt. Morgens am 4. Tage waren beide Hühner todt.

Section. Der Kropf (ingluvies) mit einer weisslich-grünen Masse angefüllt; seine Schleimhaut stark geröthet, an manchen Stellen selbst necrotisirt. Die Magenhaut gallig tingirt, so auch der ganze Darmtractus, der fast vollständig, bis auf die Blinddärme, leer ist. Der rechte und linke Leberlappen sind an einigen Stellen braungrün gefärbt.

Der Tod erfolgte wahrscheinlich, ausser durch die directe Giftwirkung der Galle, auch aus Inanition, da ja, wie bekannt, Galle die Magenverdauung aufhebt (Brücke, Hamarsten, Maly und Emich). Vielleicht ist auch die starke Entzündung des Kropfes, der, wie gesagt, stellenweise necrotisirt war, mit als Todesursache zu beschuldigen.

Auch Kaninchen starben, fast unter denselben Erscheinungen wie die Hühner, wenn ihnen 50 ccm 10 %iger Lösung eingedickter Ochsengalle im Verlauf von 3 Tagen in den Magen gebracht wurde. Auch bei ihnen erfolgte der Tod am 4. Tage nach der Application.

In allen Fällen ergab bei ihnen die Section eine starke Entzündung des Magens. Der ganze Darmtractus war immer etwas gallig tingirt, die Schleimhaut ging mit dem wenigen vorhandenen Koth beim Abspülen ab. Bei einem Falle war eine stark ausgeprägte Gangrän der Magenwandungen zu constatiren.

Diese Versuche berechtigen uns zu dem Schlusse, dass grosse Mengen von Galle im Magen sehr schädlich wirken und selbst den Tod verursachen können. Kleinere Mengen wurden gut vertragen oder hatten höchstens eine zeitweise Verminderung des Appetits und etwas Diarrhoe zur Folge.

VIII. Wirkung der gallensauren Salze bei subcutaner Injection.

Leyden führte eine ganze Reihe derartiger Injectionen an Fröschen aus und fand, dass die Frösche zuerst ihre Sensibilität verlieren, darauf erlöschen die Reflexe; das Herz fand er auch noch nach dem Tode schwach pulsirend mit stark ausgeprägten Diastolen. Schon bei dem Capitel über die Wirkung der gallensauren Salze auf das Nervensystem hatten wir Gelegenheit, Leyden's Angaben zu bestätigen. Dies gilt auch für dieses Capitel hier. Es handelt sich hier für mich namentlich um die Auffindung der kleinsten tödtlichen Dosis jeder der geprüften Substanzen. Zu diesen Versuchen wurden zunächst Frösche von ca. 40—50 g Körpergewicht benutzt.

Am kleinsten ist die letale Dosis bei dem chenocholsauren Natron. 0,05 g ruft beständig bei Fröschen den Tod hervor, dagegen ertragen die Thiere diese Dosis von den anderen Substanzen mehr oder weniger gut. Darauf folgen taurocholsaures und choloidinsaures Natron, für welche 0,06—0,07 g die tödtliche Dosis ist; dann cholsaures Natron, welches in der Menge von 0,08 g tödtlich wirkt. Am wenigsten giftig sind aber hyocholsaures und glycocholsaures Natron: diese tödten einen Frosch erst in einer Dosis von 0,10 g.

Versuch XXIV.

5 Uhr 25 Min. wird einem Frosch 0,05 g chenocholsaures Natron injicirt. 5 Uhr 35 Min.: Lähmung der hinteren Extremitäten; der Frosch zieht sie nicht zurück, selbst nicht auf Reize. 5 Uhr: Nirgends Reaction auf mechanische Reizungen (Kneifen, Stechen); nur das Auge schliesst der Frosch auf directe Berührung. 6 Uhr 25 Min.: Der Frosch liegt ausgestreckt auf dem Rücken; kein einziges Lebenssymptom vorhanden; die Augen reagiren nicht mehr auf mechanische Reize, die Extremitäten sind schlaff ausgestreckt. Das freigelegte Herz pulsirt aber noch.

6 Uhr 30 Min.: Section. Starke Injection der Därme. Die Muskeln der Extremitäten, unter das Mikroskop gebracht,

weisen meist geronnene und nur ab und zu normale Fasern auf. Das Herz schlägt noch ganz schwach und sehr langsam; sein Zustand ist ein halb diastolischer. Mikroskopisch weist es beträchtliche Mengen von Fasern auf, die wie gekocht aussehen.

Versuch XXV.

9 Uhr: 0,05 g cholsaures Natron wird einem Frosch injicirt. 9 Uhr 15 Min.: Schwerfällige Abwehrbewegungen auf Reize; der Frosch kriecht träge umher. Sprungbewegungen kann er nicht ausführen. 10 Uhr 30 Min.: Derselbe Zustand, nur etwas weniger stark ausgesprochen. 12 Uhr: Das Thier hat sich vollständig erholt.

Versuch XXVI.

10 Uhr: Einem Frosch wird 0,1 g glycocholsaures Natron injicirt. 10 Uhr 30 Min.: Lähmung der hinteren Extremitäten. 1 Uhr: Das Thier liegt wie todt; das Herz macht noch schwache rhythmische Contractionen. 2 Uhr: Todt Die meisten Muskeln bei der sofort erfolgenden Untersuchung durch Inductionsströme kaum erregbar, auf Reizung des Rückenmarks erfolgen nur ganz schwache Zuckungen; wird das Gehirn gereizt, so erfolgen keine. Herz mechanisch und electrisch erregbar.

Ich machte auch einige subcutane Injectionen an Säugethieren, und zwar an Ratten und Kaninchen. Von der grossen Anzahl solcher Versuche lasse ich einige folgen.

Versuch XXVII.

Ratte von 177 g Körpergewicht erhält um 12 Uhr 0,08 g taurocholsaures Natron injicirt. Schon nach einigen Minuten grosse Mattigkeit, stark verminderte Athemfrequenz. Die Ratte liegt ruhig, ab und zu erhebt sie sich, legt sich aber bald wieder hin und verharrt in diesem Zustande ungefähr 1 Stunde. 9 Uhr abends todt.

Section. Hyperämie der Leber. Das Herz (die rechte und die linke Kammer) voll von rothschwarzen Blutgerinnseln. Der Darm in den verschiedensten Abschnitten stark entzündet, zum Theil mit blutigem Inhalt gefüllt.

Versuch XXVIII.

Ratte von 168 g Körpergewicht erhält um 11 Uhr 30 Min. 0,08 glycocholsaures Natron subcutan injicirt am Rücken. 2 Uhr

Mattigkeit; schweres Athmen. 5 Uhr: Somnolenz; Parese der hinteren Extremitäten. Am anderen Morgen todt.

Section. Hyperämie der Därme; blutiger Inhalt in denselben. Das Herz, und zwar der linke wie der rechte Ventrikel, voll von geronnenem Blute.

Versuch XXIX.

Männliches Kaninchen von 1900 g Körpergewicht erhält um 11 Uhr 30 Min. 0,84 g taurocholsaures Natron subcutan injicirt. Abends besteht Mattigkeit, geringer Appetit, verlangsamte Athmung. Dieser Zustand hielt 3 Tage an, worauf sich ein comaähnlicher Zustand entwickelte. Am 4. Tage 9 Uhr abends erfolgte der Tod. Leiche am anderen Morgen untersucht.

Section. Der Darm stark hyperämisch, an einigen Stellen hämorrhagisch; der Inhalt grösstentheils blutig. Das Mesenterium hyperämisch, besonders am Omentum majus. Die Leber rothschwarz; auf der Schnittfläche quillt lackfarbiges Blut hervor. In den Nieren Mark und Rindenschicht gleichfarbig dunkelroth. Das Herz, rechter wie linker Ventrikel, war vollständig gefüllt mit coagulirtem schwarzen Blute.

Derartige Versuche habe ich recht viele mit den verschiedenen gallensauren Salzen angestellt und resumire daraus Folgendes. Mattigkeit, sowie bei grösseren Dosen ein dem Coma ähnlicher Zustand, trat fast bei allen Versuchsthieren auf. Verminderte Athemfrequenz, Appetitlosigkeit, Durchfall ergänzen das Intoxicationsbild. Niemals habe ich dagegen bei subcutanen Injectionen irgend welche Convulsionen oder krampfähnliche Zustände zu beobachten Gelegenheit gehabt. Die Mattigkeit ist wahrscheinlich durch die Lähmung der quergestreiften Musculatur bedingt, die mehrmals in den verschiedensten Muskelgruppen nachweisbar war. Der oft auftretende comaähnliche Zustand und die Somnolenz sind der Lähmung des Centralnervensystems zuzuschreiben. Beständig fanden sich auch folgende Ergebnisse bei der Section: Das Herz voll von geronnenem Blute und zwar in den meisten Fällen wie die linke, so auch die rechte Kammer, was für eine Herzparalyse spricht. Starke Injection der Därme, selbst blutiger Inhalt derselben und blutige Imbibition fehlten ebenfalls selten, und zwar selbst dann nicht, wenn die Autopsie wenige Minuten nach dem Tode vorgenommen wurde. Diese Darmerscheinungen finden wahrscheinlich in Folgendem ihre Erklärung. Durch die allmählige Herzparalyse erfolgt Hyperämie der Därme, und da die gallensauren

Salze die Blutkörperchen aufzulösen vermögen und die Gefässwandungen durchlässiger machen, so tritt in den Darm entweder gelöstes Hämoglobin oder auch Blutserum mit einzelnen noch unverletzten Blutkörperchen in beträchtlicher Menge ein. Es ist nämlich durch Prof Kobert und seine Schüler gezeigt worden, dass alle Stoffe, welche die Blutkörperchen lösen, den Darm entzünden, wie z. B. Sapotoxin, Quillajasäure, Senegin und Solvin, und es schliesst sich daher auch in dieser Beziehung die Wirkung der Gallensäuren den der Saponinsubstanzen eng an.

Ich machte einige subcutane Injectionen auch mit Cholesterin. Bei der Untersuchung der Wirkung des Cholesterins stösst man auf Schwierigkeiten, da es für diese Substanz kein indifferentes Lösungsmittel giebt. Nun schien jetzt ein solches gefunden zu sein, nämlich das Solvin, da von seiner Giftigkeit bis vor Kurzem nichts bekannt war. Unterdessen wurde im hiesigen pharmakologischen Institut von Prof. Kobert[1]) seine Giftigkeit nachgewiesen, und meine Versuche haben dadurch an Werth verloren, aber blos in einem gewissen Grade, andererseits haben sie nämlich gerade dadurch an Werth gewonnen, dass die Thiere trotz der durch das Solvin gesetzten Complication am Leben blieben. Ich glaube, dass die Ausführung eines Versuchs genügt.

Versuch XXX.

Einem Hunde von 7 kg. wurde 0,5 g Cholesterin, in 2 ccm Ricinus-Solvin von Müller-Jacobs gelöst und darauf mit 2 ccm Wasser vermischt, vorsichtig subcutan, aber auf ein Mal injicirt. Es trat an der Injectionsstelle eine abscessartige Anschwellung auf, die aber, ohne geöffnet zu sein, nach 3 Tagen verging. In den ersten Tagen war der Hund etwas matt. Darauf erholte er sich vollständig und zeigte bei wochenlanger Beobachtung nicht die geringste Störung mehr.

Während Koloman Müller bei einem kräftigen Hunde nach zweimaliger Injection von 0,045 g Cholesterin schwere Störungen, ja selbst den Tod verzeichnen konnte, habe ich bei einem kleineren Hunde nach einer mehr als 10 Mal grösseren Dosis keine Störungen eintreten sehen. Der Grund dieser Differenz liegt in Folgendem. K

1) Ueber den therapeutischen Werth des Solvins. Therapeutische Monatshefte 1887. December.

Müller injicirte erstens nicht gelöstes, sondern gepulvertes Cholesterin; zweitens, er injicirte dieses direct ins Blut; drittens war sein Verdünnungsmittel das giftige Glycerin. Die Frage über die «Cholesterämie» ist zwar durch meine Versuche keineswegs endgültig gelöst, aber Müller's Behauptung, dass das Cholesterin eine eminent giftige Substanz sei, selbst viel giftiger als die Gallensäuren, haben durch meine Versuche an Beweiskraft verloren. Es ist mir früher entgangen, eine Notiz über die Giftigkeit des Cholesterins, die sich in Virchow-Hirsch's Jahresbericht (1883, I. p. 249) befindet. Dort werden angeführt die Versuche von Miglioranza. Er injicirte einem Thiere (?) 6 mgrm Cholesterin in Alkohol (wie viel?) gelöst. Das Thier bekam schwere Anfälle, länger dauerndes Coma, Lähmung, besonders der hinteren Extremitäten. Nach kurzer Zeit Heilung.

IX. Wirkung der gallensauren Salze bei intravenöser Application.

Die Versuche mit Veneninjection, die von verschiedenen Forschern gemacht worden sind, sind sehr zahlreich. Sie wurden bereits von mir im historischen Theil erwähnt. Hier möchte ich blos das allgemeine Intoxicationsbild, welches wir bei den Autoren finden, anführen, um darauf dasselbe mit meinen Ergebnissen zu vergleichen.

Nach v. Dusch folgen auf die Injectionen stets leichtere oder stärkere Krämpfe, Erbrechen, verlangsamtes Athmen. Bei den Versuchen mit grossen Dosen erfolgt der Tod stets unter tetanischen Krämpfen und asphyktischen Erscheinungen. Frerichs, der zwar meist keine Störungen nach Galleninjection fand, sah doch zuweilen den Tod unter Krämpfen eintreten. Er schreibt es aber nicht der Wirkung der Gallensäuren zu, sondern leitet es von zufälliger gleichzeitiger Einspritzung von Luft her. Kühne sah bei seinen Versuchen blos Erbrechen, Mattigkeit und Appetitlosigkeit eintreten. Die Thiere erholten sich aber bald. Erfolgte aber bei seinen Versuchsthieren der Tod, so geschah es immer in Begleitung von heftigen tetanischen Krämpfen. Nach Röhrig gleicht der Tod aller seiner Versuchsthiere eher einem «sanften Einschlafen», so dass, hätte man nicht aus dem Verschwimmen und der Undeutlichkeit der Herzschläge, sowie aus den plötzlich enorm beschleunigten Respirationszügen den nahen Tod geahnt, die schwachen Zeichen des verlöschenden Lebens leicht hätten entgehen können. Die Todes-

ursache schreibt er einer allmähligen Herzparalyse zu. Nach Leyden äussern sich die Vergiftungserscheinungen in einer verlangsamten Pulsfrequenz, begleitet von einem leichten Sinken der Körpertemperatur, in Mattigkeit, schlafähnlichem, comatösen Zustande, welcher entweder bald vorübergehen kann oder, bei grossen Dosen, mit dem Tode endet. Manchmal treten vor diesen Lähmungserscheinungen auch heftige Reizerscheinungen, die sich in allgemeinen Convulsionen äussern, auf. Fast dasselbe Intoxicationsbild finden wir bei Feltz und Ritter. Diese französischen Forscher fügen nur noch hinzu, dass Speichelfluss und starker Durchfall bei den intravenösen Injectionen ebenfalls nie fehlen. Von den anderen auftretenden Veränderungen ist zu erwähnen, dass Kühne, Leyden, Feltz und Ritter im Harn Gallenfarbstoff, Gällensäuren, Hämoglobin, selbst Eiweiss nachweisen konnten. Frerichs dagegen behauptet, abgesehen von dem Gehalt an Hämoglobin und Gallenfarbstoff sei der Harn vollständig normal. Leyden will auch eine starke Degeneration der Leberzellen und der Nierenepithelien, wenn auch nicht immer, nach solchen Injectionen beobachtet haben. Was die Maximaldosis anbetrifft, so finden wir bei Leyden die Angabe, dass selbst bei einem kräftigen Hunde etwa 2 g glycocholsaures Natron hinreichen, um ihn in 1—2 Stunden zu tödten. Genauere Angaben finden wir bei Feltz und Ritter. Nach ihnen wirken bei Hunden 0,46 g taurocholsauren Natrons und 0,64 g glycocholsauren Natrons pro Kilogramm Körpergewicht von der Vene aus unbedingt tödtlich.

Im Allgemeinen gleichen die Erscheinungen, die wir bei mehreren Thieren nach intravenösen Injectionen beobachteten, denen, die Leyden, Feltz und Ritter angeben. Pulsverlangsamung, oft von einer Herabsetzung der Körpertemperatur begleitet, verlangsamtes, erschwertes Athmen, Mattigkeit, Niedergeschlagenheit, schlafähnlicher Zustand, Erbrechen, das waren Erscheinungen, die mehr oder weniger bei allen unseren Versuchen exquisit ausgesprochen waren, gleichgültig ob das Thier sich bald darauf erholte oder zu Grunde ging. Speichelfluss und Durchfall waren niemals zu bemerken. Auf Grund unserer Beobachtungen müssen wir Röhrig beipflichten, dem der Tod mehr einem «sanften Einschlafen» ähnlich erschien. Convulsionen und Krämpfe haben wir niemals bei unseren Versuchsthieren constatiren können. Im Harn war oft, aber lange nicht immer, Gallenfarbstoff nachweisbar; Eiweiss trat nur dann hinzu, wenn der Harn blutig war. In solchen Fällen konnten selbst Harncylinder nachgewiesen werden, eine Erscheinung, die nach Nothnagel für schwere Fälle von Icterus ebenso charakteristisch ist, wie die Pulsverlangsamung. Ein

eingehende pathologisch-anatomische Untersuchung der Organe mit Serienschnitten habe ich nicht ausgeführt; aber auf Grund der einzelnen gemachten Schnitte des Herzens, der Leber und Niere, im frischen und gehärteten Zustande, möchte ich doch hervorheben, dass die Leberzellen wenig verändert werden, dagegen erleiden erhebliche Veränderungen die Muskelzellen des Herzens, sowie die Epithelien der Harncanälchen. Die Herzveränderungen waren den bei Fröschen von mir beobachteten analog, nur lange nicht so stark ausgesprochen. Abgesehen von der Imprägnation mit Gallenfarbstoff, waren die Nierenepithelien stellenweise geschrumpft, mit undeutlichem Kern, stellenweise dagegen stark gequollen, im Stadium der Coagulationsnecrose; an einzelnen Strecken fehlte jegliches Epithel überhaupt [1])

Was die tödtliche Dosis anbetrifft, so kann ich im Allgemeinen Feltz und Ritter beistimmen, dass das taurocholsaure Natron giftiger sei als das glycocholsaure; aber die Menge, die Feltz und Ritter angeben, ist meinen Versuchen zu Folge zu gering, wenigstens für Hunde. Auf Ratten wirken diese Substanzen, in der oben erwähnten Dosis pro Kilogramm gerechnet, immer tödtlich, selbst bei subcutaner Injection. Dagegen reichen für Kaninchen bei intravenöser Application (V. jugularis) geringere Mengen (0,35 g für taurocholsaures Natron und 0,5 für glycocholsaures Natron pro Kilogramm Körpergewicht) aus, um bei Injection auf ein Mal den Tod noch auf dem Injectionstische hervorzurufen. Hunde über ertragen selbst 0,5 g taurocholsaures Natron pro Kilogramm. Blos nach Injectionen von 0,6—0,7 g war der tödtliche Ausgang sicher; für glycocholsaures Natron bedurfte es 0,8—1,0 pro Kilogramm, um Hunde sicher zu tödten.

Wir ersehen hieraus, dass Dusch Recht hatte, wenn er angiebt, dass Kaninchen gegen Galle empfindlicher sind als Hunde, und Röhrig irrt entschieden, wenn er annimmt, das alle Thiere (Kaninchen, Hunde) sich gegen die Wirkung der Galle gleich verhalten, und es hänge blos von dem verschiedenen Körpergewichte ab.

Die Ergebnisse der Sectionen sind dieselben wie bei den subcutanen Injectionen. Starke Hyperämie der Därme, oft von subserösen und submucösen Entzündungen begleitet, selbst blutiger Inhalt fehlte

1) R. Werner, Schmiedeberg's Arch. Bd. 24: Einwirkung der Galle und gallens. Salze auf die Niere (1888).

selten. In manchen Fällen waren, gleich nach dem Tode, beide Herzkammern voll mit geronnenem Blute. — Es sind in der Litteratur so viel Protokolle derartiger Versuche vorhanden, dass ich mich darauf beschränke, blos drei anzuführen, da im Grossen und Ganzen diese Protokolle unter einander gleich sind.

Versuch XXXI.

6./VI., 12 Uhr: Hund von 5,4 kg Körpergewicht erhält in die Vena saphena 2,7 g taurocholsaures Natron, in 12 ccm Wasser gelöst, injicirt (0,5 pro Kilogramm). Die Injection dauert 15 Minuten. Während der Operation unangenehme Geschmacksempfindung (der Hund leckt beständig mit der Zunge); sonst nichts Auffallendes. Nach dem Losbinden ist das früher muntere Thier traurig, matt, erbricht alles, was es vorher gefressen hat. Der Hund legt sich alsdann hin und liegt bewegungslos auf der Seite; auf das Anrufen antwortet er nicht. Um 3 Uhr liegt er noch immer sehr matt, schläfrig. Der Puls, der vor der Operation 27 in 15 Secunden betrug, fällt nach der Operation auf 20. Temperatur, früher 38,9°, ist nachher 38,1°. Um 5 Uhr war der Puls 18 in 15 Secunden. Angebotenes Essen nimmt das Thier nicht an. 7./VI. Hund noch immer matt, frisst aber ganz gut. Puls 25 in 15 Secunden, Temperatur 38,7°. An demselben Tage 200 ccm Harn gesammelt. Reaction desselben alkalisch, Farbe blutig (die Untersuchung mit dem Spectroskop ergiebt Oxyhämoglobin), er enthält Eiweiss. Im Sedimente, welches aus zerbröckelten Epithelien, Pigmentkörnern und Krystallen von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia besteht, sind einzelne glänzende, etwas gewundene Harncylinder von grünlicher Farbe wahrnehmbar. Gallenfarbstoffreaction zweifelhaft, dagegen gab das etwas concentrirte alkoholische Extrakt des eingedampften Harns deutliche Gallensäurereaction. 8./VI. Der Hund munterer, der Harn (400 ccm von derselben Beschaffenheit wie gestern, blos nicht so blutig. 9./VI Der Hund ziemlich normal. Der Harn ist von saurer Reaction und von hellgelber Farbe. Puls 27 in 15 Secunden; Temp. 38,8°. — Später völlige Erholung.

Versuch XXXII.

21./VI., 1 Uhr. Eine Hündin von 5,5 kg Körpergewicht erhält 3,5 g taurocholsaures Natron in die Vena saphena injicirt. Ausser schlechter Geschmacksempfindung während der Operation, die 20 Min. dauerte, nichts Abnormes. Nach dem Losbinden war das sonst muntere Thier sehr niedergeschlagen, matt. Der Puls

sinkt rasch von 28 in der ¼ Minute auf 18; es wird stark blutiger Harn entleert.

22./VI., 10 Uhr Morgens todt.

Section. Niere dunkel, Corticalschicht stark hyperämisch, die Markschicht weist dunkelrothe Radiärstreifung auf. Beide Ventrikel des Herzens strotzend mit Blutgerinnseln gefüllt. Die Lunge emphysematisch, Leber normal. Der Darm stark hyperämisch, im subserösen und submucösen Gewebe lange Strecken stark geröthet. Darminhalt blutig. Einige durch die Niere gemachte Schnitte zeigen, dass das Epithel der Harncanälchen körnig tingirt, stellenweise geschrumpft, stellenweise gequollen ist und streckenweise ganz fehlt.

Versuch XXXIII.

3./X., 10 Uhr. Ein Hund von 4,2 kg Körpergewicht erhält 3,2 g taurocholsaures Natron in die Fussvene injicirt. Die Operation dauerte 20 Minuten. Die früher deutlich fühlbaren Herzschläge wurden allmählig schwächer, bis sie endlich, nach 30 Min., ganz aufhörten. Das Thier ist todt Der Tod trat ganz ohne Krämpfe ein.

Section. Beide Herzkammern voll mit geronnenem Blute. Därme und Nieren stark hyperämisch, der Darm voll von flüssigem Blute.

X. Rückblick.

Wir wollen hier in wenigen Worten zusammenfassen, was wir über die Giftigkeit der Galle, resp. ihrer Bestandtheile, eruirt haben. Die Galle löst die Blutkörperchen, die rothen wie die weissen; auch die anderen thierischen Zellen, wie Flimmer- und Leberzellen unterliegen dieser Wirkung, wenn auch die letzteren sich als resistenter erweisen. Der Muskel, in Galle gebracht, wird bedeutend alterirt: er verliert seine Irritabilität und nach längerer oder kürzerer Zeit gerinnt er vollständig. Dieses beweist, dass die Galle direct den Muskel afficirt, also nicht erst durch Vermittelung des Blutes. Das Herz als quergestreifter Muskel unterliegt derselben Wirkung.

Auf das Centralnervensystem übt die Galle, ebenfalls primär, eine lähmende Wirkung. Auch die Leitungsfähigkeit

der Nerven, welche sich ebenso wie der Muskel histiologisch chemisch verändern, schwindet; die Markscheide gerinnt, zerfällt in Myelintropfen, der Axencylinder löst sich auf, wird erheblich alterirt, die peripheren Nervenendigungen werden ebenfalls afficirt. Die Untersuchungen der verschiedenen Bestandtheile der Galle auf diese Wirkung ergaben, das die Ochsengalle ihre Giftigkeit dem Gehalte an taurocholsaurem und glycocholsaurem Natron verdankt. Die nächsten Derivate derselben, Choloidinsäure und Cholsäure sind ebenfalls giftig. Auch chenocholsaures Natron und hyocholsaures Natron besitzen toxische Eigenschaften.

Der Vergleich dieser Substanzen zwischen einander ergiebt, dass am stärksten giftig das chenocholsaure Natron wirkt. Ihm folgen taurocholsaures, choloidinsaures, cholsaures, hyocholsaures und, als das schwächste, glycocholsaures Natron.

Am deutlichsten äussert sich dieser Unterschied bei der Wirkung auf das Blut. Nehmen wir die Wirkung des glycocholsauren Natrons für 1, so ist die Wirkung des chenocholsauren Natrons 14, des taurocholsauren 12, des choloidinsauren 10, der cholsauren und hyocholsauren 4 Mal so gross als die Wirkung des glycocholsauren Bei der Wirkung auf den Muskel und Nerv ist dieser Unterschied lange nicht so gross. Die letalen Dosen dieser Substanzen verhalten sich zu einander nicht in dem quantitativen Verhältniss, wie ihre Wirkung auf das Blut sondern wie ihre Wirkung auf den Muskel und das Nervensystem. Die letale Dosis für Frösche z. B. ist für chenocholsaures Natron 0,05 g, für glycocholsaures Natron 0,1, also nur 2 : 1. Hieraus ersehen wir, dass die toxische Wirkung der gallensauren Salze nicht blos in ihrem Vermögen, Blutkörperchen aufzulösen, liegt, sondern vielmehr in ihrer Wirkung auf die Musculatur (Herz) und das Nervensystem Diese Substanzen sind überhaupt Gifte für jedes protoplasmatische Gebilde, d. h. sie sind Protoplasmagifte, wie Quillajasäure, Senegin, Sapotoxin, Solvin. Sie besitzen so viel Aehnlichkeit in ihrem toxischen Verhalten mit diesen Substanzen, dass ich mich veranlasst fühlte, auch nach einer Aehnlichkeit in chemischer Beziehung zu suchen, und wirklich geben Sapotoxin, Quillajasäure und Ricinus-Solvin prachtvoll die Pettenkofer'sche Reaction. Quillajasäure fällt ferner, wie Pachorukow nachgewiesen hat, Eiweiss, was auch die gallensauren Salze in saurer Lösung thun. Sapotoxin giebt zwar keine deutliche Fällung, aber eine starke Opalascenz in saurer Lösung mit Eiweiss. Solvin aber giebt in saurer Lösung einen voluminösen Eiweissniederschlag, welcher durch nichts sich von dem Niederschlage durch Taurocholsäure unterscheidet. Ich will darauf hin keineswegs eine chemische Verwandtschaft dieser Körper behaupten, interessant ist die Aehnlichkeit unbedingt.

Vergleichen wir die Giftigkeit der Taurocholsäure und der Glycocholsäure mit derjenigen ihres nächsten Derivates, der Cholsäure, so ersehen wir, dass die Paarung mit Taurin, resp. mit Glycocoll, die Giftigkeit der Cholsäure in quantitativer Beziehung bedeutend modificirt; durch das erstere wird die giftige Wirkung verstärkt, durch das letztere abgeschwächt. Auch in physiologischer Beziehung, so weit ich auf Grund meiner angestellten Versuche, die besonders publicirt werden sollen, mittheilen kann, wird die Wirksamkeit der Cholsäure durch die Paarung, wie mit Taurin, so auch mit Glycocoll modificirt; Cholsäure für sich fällt kein Eiweiss, dagegen thun es Taurocholsäure und Glycocholsäure.

Die schweren Störungen, die oft bei Menschen mit Icterus auftreten, haben höchst wahrscheinlich in der Anhäufung der Gallensäure im Blute ihren Grund; ihre Wirkung allein genügt schon, die sogen. cholämischen Intoxicationen zu erklären. Die Erscheinungen, die bei Thieren nach Injectionen von grossen Dosen auftreten, sind sehr denjenigen ähnlich, die bei dem sogen. Icterus gravis beschrieben worden sind Dagegen haben wir bis jetzt keinen Beweis für die Giftigkeit des Cholesterins. Die wenigen Versuche, die ich darüber machte, sprechen eher für die Ungiftigkeit dieses Gallenbestandtheiles.

Auch neuere Untersuchungen von E. Salkowski[1]) sprechen für die Unschädlichkeit dieses Stoffes; so soll z. B. der Nutzen des Leberthrans auf demselben beruhen

Ob es richtig ist, die gallensauren Salze so wenig therapeutisch zu verwerthen, als es jetzt üblich ist, erscheint Prof. Kobert sehr fraglich, und ich stimme ihm bei. In der Form von keratinirten Pillen und Klystieren dürften dieselben wohl verwendbar sein; jedenfalls wäre es wünschenswerth, darüber nochmals in grossen Krankenhäusern sorgfältige Untersuchungen anzustellen, ehe man diese zwei Jahrtausende alten Arzneimittel für immer verwirft.

---

1) Zeitschrift für analytische Chemie, Bd. **24**, 1887, p. 567; Therapeut. Monatshefte, Bd. **2**, 1888, p. 232.

XI. Ueber die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe.

(Bilirubin und Biliverdin.)

Bis zum Jahre 1887 galten die Gallenfarbstoffe als unschädlich. Röhrig stellte bei seinen Versuchen mit gallensauren Salzen am Herzen auch solche mit Gallenfarbstoffen an (Bilirubin auch Haematoidin) und konnte keine Störung der Herzfunction bemerken. Feltz und Ritter, die sich mehr eingehend damit beschäftigten, kommen zum Schlusse, dass die Gallenfarbstoffe keinen nachtheiligen Einfluss auf die Versuchsthiere ausüben. Eine leichte Obstipation, eine kurze Zeit anhaltende icterische Verfärbung, eine rasch vorübergehende vermehrte Diurese mit Gallenfarbstoffen im Urin in den ersten Stunden nach der Injection — das war alles, was sie bei ihren Versuchen verzeichnen konnten. Sonst blieben die Thiere gesund und munter. Feltz und Ritter injicirten ihren Versuchsthieren bedeutend grössere Mengen, als diejenigen, die als letale Dosis von de Bruin angegeben werden. Sie stellten ihre Versuche an Hunden an, für welche de Bruin 190 mgr. pro Klgrm. Körpergewicht angiebt. Sie injicirten zu 400 mgr. ja einem Hunde injicirten Feltz und Ritter im Verlaufe von 6 Tagen 2,8 grm. Bilirubin und haben ebenfalls keine Störungen beobachtet. (Der Hund wog 9,2 Klgrm.) Auch Wickham Legg stellte toxicologische Versuche mit Gallenfarbstoffen an und kommt zum selben Resultat wie seine Vorgänger: die Gallenfarbstoffe seien unschädlich. Im Jahre 1887 erschien die bekannte Schrift von Bouchard «Sur les antintoxications du corps». Hier hebt er im Gegensatz zu den oben genannten Forschern die giftige Wirkung der Gallenfarbstoffe stark hervor. Entfärbte er nämlich Galle durch Thierkohle, so fand er, dass die Galle $^2/_3$ ihrer Giftigkeit einbüsste. Daraus schloss er, dass die von der Thierkohle zurückgehaltenen Farbstoffe für sich giftig sein müssten. Die directen Versuche mit Gallenfarbstoffen, die er in Gemeinschaft mit Tapret ausführte, bestätigten blos seine Vermuthungen: 5 cgrm. Bilirubin pro Kilo Körpergewicht tödten Kaninchen mit der grössten Sicherheit. Bouchard behauptet auf Grund seiner Versuche: «Que chacun de sels bilaires est dix fois moins toxique que la Bilirubine». Besonders eingehend untersuchte die Gallenfarbstoffe auf ihre Giftigkeit de Bruin[1]) in seiner bei Prof. Stockvis in Amsterdam ausgeführten Dissertation (Proefschrift 1889). De Bruin giebt für Hunde eine letale Dosis für Bilirubin von

1) Es sei mir hier gestattet Frl. B. Sprenger für die freundliche Hilfe bei der Uebersetzung der holländischen Schrift des Herrn de Bruin meinen Dank auszusprechen.

190 mgr. pro Kilo Köpergewicht (1 Versuch). Für Kaninchen variirte die Dosis von 26—103,5 mgr. pro Kilo. Die Application des Bilirubins war stets intravenös und zwar wurde wie bei Hunden, so auch bei Kaninchen in die Vena jugularis injicirt. Auch de Bruin erkennt also die giftige Wirkung der Gallenfarbstoffe an, geht aber nicht so weit wie der sanguinische französische Forscher. Er sagt blos, dass der Gallenfarbstoff für den thierischen Organismus giftiger sei als die gallensauren Salze. Das durch Gallenfarbstoffe verursachte Intoxicationsbild äussert sich, nach de Bruin, im Auftreten von Krämpfen (nur bei Kaninchen), in einer gelben Verfärbung der Gewebe (Kaninchen, Hund, Frosch). Der Blutdruck und die Pulsfrequenz sind im Grossen und Ganzen wenig charakteristisch. Im allgemeinen scheint der Blutdruck bei den Kaninchen die Neigung zum Sinken zu zeigen, steigt aber während der Krämpfe. Bei Hunden ist der Blutdruck schwankend, gegen das Ende des Lebens scheint er zu sinken. Die Pulsfrequenz ist noch weniger charakteristisch: bei einigen Kaninchen trat nach der Injection Pulsverlangsamung, bei anderen dagegen Pulsbeschleunigung ein. Bei dem Hunde trat anfangs eine Pulsbeschleunigung, später aber eine bedeutende Pulsverlangsamung ein. Die Athmung wird frequent, zuweilen selbst dispnoetisch. Bei Hunden trat noch Salivation auf, bei Kaninchen nicht. Obstipationen traten bei de Bruin'schen Versuchsthieren nicht auf, übrigens starben fast alle Kaninchen und auch der Hund auf dem Versuchsbrette. Der Urin war zuweilen bluthaltig, enthielt auch weisse Blutkörperchen, vereinzelte Nierenepithelien und auch Harncylinder. Was für eine Störung eigentlich den Tod verursacht, kann de Bruin, wegen der geringen Menge seiner Versuche, nicht angeben. Er vermuthet allerdings, dass das Centralnervensystem das am meisten betheiligte Organ sei. Dafür scheinen ihm zu sprechen: die Krämpfe (bei den Kaninchen), vermehrte Athemfrequenz. Aber auch das Herz, meint de Bruin, wird unter dem Einflusse der Gallenfarbstoffe stark afficirt. Wenigstens scheinen ihm dafür die Beobachtungen, die er am Froschherzen anstellte, zu sprechen. Seine Untersuchungen am Froschherzen ergaben, dass Bilirubin die Herzcontractionen bedeutend abschwächt, während die Pulsfrequenz fast gar nicht beeinflusst wird, vielleicht verursacht das Bilirubin in der ersten Zeit der Einwirkung eine leichte Beschleunigung. Die grosse Kostspieligkeit der Präparate von Bilirubin und Biliverdin erlaubten mir nicht eine genügende Anzahl von Versuchen anzustellen, um endgiltig die Frage von der Giftigkeit der Gallenfarbstoffe zu lösen. Die wenigen Versuche aber, die ich anstellte, scheinen mir aber doch hinreichend zu sein, um Bouchard und de Bruin gegenüber behaupten zu dürfen, dass die Gallenfarbstoffe durchaus nicht so giftig sind, wie die genannten Forscher angeben, ja ich

glaube sogar behaupten zu können, dass sie weniger giftig als das taurocholsaure Na sind. Meine Präparate, Bilirubin und Biliverdin bezog ich durch das pharmakologische Institut von Merk. Die NaHO-Lösung zur Neutralisation und Auflösen der Gallenfarbstoffe stellte ich mir dar aus der im pharmacologischen Institute gebrauchten HaHO-Lösung auf die Weise, dass ich 10 ccm dieser Natronlauge mit 200 ccm Wasser verdünnte.

Zuerst war es meine Aufgabe zu sehen, wie die Gallenfarbstoffe auf das Blut wirken. Ich finde es für überflüssig, alle diese Versuche mitzutheilen, sie ergaben alle ein negatives Resultat. das Blut scheint durch die Gallenfarbstoffe nicht beeinflusst zu werden. Die Blutkörperchen lösen sich in der Bilirubin und Biliverdinlösung zwar auf, aber die Ursache liegt in dem nicht zu vermeidenden Ueberschuss der Natronlauge. Ich führe hier zum Beweise folgenden Versuch an.

Ich habe mir eine 1% Bilirubinlösung auf folgende Weise verfertigt. 0,077 Bilirubin wurde in 2,2 ccm meiner Natronlaugelösung aufgelöst, darauf mit 4,4 ccm Wasser verdünnt, es resultirte also eine etwas mehr als 1% Bilirubinlösung.

Reagensgläschen I. 10 ccm 1% Blutkörperchenmischung (1 ccm Hundeblut wurde mit 100 ccm physiologischer NaCl-Lösung vermischt und davon 1 ccm genommen) mit 1 ccm 1% Bilirubinlösung.

Aufgestellt um 11^h 30′. Aufgelöst um 12^h. Also erst nach einer halben Stunde erfolgte die Auflösung.

Reagensgläschen II. 10 ccm 1% Blutkörperchenmischung (dieselbe wie im Reagensgläschen I) mit 1 ccm meiner Natronlaugelösung, die zuvor auf das doppelte mit Wasser verdünnt wurde (auf 2 ccm der Natronlaugelösung 4 ccm Wasser).

Aufgestellt 11^h 55′, bereits um 12^h, also nach 5′, aufgelöst.

Reagensgläschen III. 20 ccm 1% Blutkörperchenmischung mit 1 ccm der auf das doppelte verdünnten Natronlaugelösung.

Aufgestellt um 11^h 50′ aufgelöst um 12^h 15′, also nach 25′.

Auch gehen mit dem Blutfarbstoff keine Veränderungen vor, welche etwa nicht der überflüssigen Natronlaugelösung zugeschrieben werden könnten. Dass die Gallenfarbstoffe doch nicht ganz unschädlich seien, scheint mir aus den Versuchen hervorzugehn, die ich am Froschherzen angestellt habe. Ich theile hier einen Versuch am Williams'schen Apparat mit.

Es wurde frisches defibrinirtes Hundeblut mit physiologischer NaCl-Lösung zu gleichen Theilen gemischt. Vermittels meiner NaHo-Lösung eine 2% Bilirubinlösung dargestellt. Ein Froschherz präparirt, die Gefässe des Apparates gefüllt und das Froschherz angebracht. In das Gefäss waren 50 ccm der Blutmischung hineingethan. (Vergl. den Versuch auf S. 2[illegible] hinsichtlich der Bedeutung von P. u. Q.)

Zeit.	Frequenz.	Quantität.	Bemerkungen.
5h 30′	49	7,0	
32′	52	6,5	
34′	55	6,5	
38′	56	6,5	
42′	55	6,5	
50′	55	6,5	
55′	—	—	Hinzugefügt 1 ccm 2% Bilirubinlösung, also
58′	50	6,7	0,02 grm Bilirubin auf 50 ccm Blut.
59′	55	7,0	
6h 0′	54	8,5	
2′	55	8,75	
8′	55	9,0	
10′	—	—	Wieder 1 ccm 2% Bilirubinlösung hinzuge-
12′	58	9,5	fügt, also jetzt enthält das Gefäss schon
15′	57	9,5	0,04 grm Bilirubin.
17′	59	9,75	
18′	59	9,75	
20′	59	9,25	
24′	56	9,0	
28′	55	9,5	
30′	—	—	Wiederum 2 ccm 2% Bilirubinlösung hinzu-
35′	54	5,0	gefügt, das Gefäss enthält jetzt bereits 0,08
40′	48	4,75	grm. Bilirubin auf 50 ccm Blut.
	V A		
45′	— —	—	Die Bewegungen werden unregelmässig. Der
47′	20 54	5	Vorhof pulsirt in einem rascheren Tempo als der Ventrikel (A=Vorhof, V=Ventrikel.
49′	23 53	4,75	Von 6h 50′ hörte ich die Pulsation des Vor-
52′	20	5,75	hofes mitzuzählen auf, bemerkte aber, dass
50′	17	6,0	bis zum Abschluss des Versuches der Vor-
7h 0′	18	5,5	hof sein eigenes Tempo einhielt und sich
5′	19	5,75	viel rascher als der Ventrikel contrahirte.
15′	20	6,0	
20′	20	5,5	
22′	19	6,0	
25′	—	—	2 ccm 2% Bilirubinlösung hinzugefügt, also
28′	19	6,0	wieder 0,04 grm Bilirubin, mit der früheren
30′	17	6,0	Menge bereits 0,12 grm.
33′	18	5,7	
35′	16	4,0	
40′	16	5,0	
42′	17	5,0	
44′	16	4,5	
45′	16	4,5	
50′	19	4,5	
52′	17	4,0	
58′	16	3,5	
8h 0′	14	3,0	
5′	10	3,75	
10′	11	3,0	

u. ungefähr in dieser Frequenz weiter.

Zeit.	Frequenz.	Quantität.	Bemerkungen.
8h 15'	6	3,0	
20'	4	1,5	
25'	3	1,0	
35'	0	1,5	Der Vorhof schlug noch 34 in der Minute. Das Herz wurde vom Präparat entfernt und in normale Blutlösung gebracht. Der Ventrikel erholt sich nicht, während der Vorhof fortfährt zu pulsiren. Er pulsirte noch ½ Stunde, darauf wurde der Versuch geschlossen.

Wir ersehen aus diesem Versuch, dass bei geringen Dosen Bilirubin (0,04 grm auf 50 ccm Blut) eine leichte Erhöhung der Frequenz und auch der Pumpkraft, was wir besonders de Bruin gegenüber hervorheben möchten, erfolgt. Erst bei einer Menge von 0,08 grm tritt eine Verlangsamung der Pulsfrequenz, begleitet von einer Abnahme der Pumpkraft, ein. Aber auch in dieser Zeit sind die Contractionen kräftig. Trotz dieser Menge des Giftes, welche bei taurochols. Na ausreichen würde, das Herz zum Stillstand zu bringen, schlug das Herz noch 50 Mal pro Min. Allerdings wurden die Bewegungen unregelmässig, was schon auf ein Absterben hinweist. Fügte ich noch 0,03 Bilirubin zu, so änderte sich in der ersten Zeit der Zustand wenig. Erst allmählig trat Versagung der Herzthätigkeit ein, eine ganze Stunde dauerte das Absterben. Ich machte derartige Versuche 3 und alle ergaben im Grossen und Ganzen dasselbe Resultat. Vergleichen wir diesen Versuch mit dem Versuch mit taurochols. Na (Vers. XVIII), so ergiebt sich sofort, dass das taurochols. Na giftiger ist.

Weiter machte ich Injectionsversuche an Fröschen und Kaninchen. Der Theuerkeit wegen der Präparate konnte ich keine grosse Mengen brauchen. Ich injicirte aber grössere Mengen als de Bruin als letale Dosis angiebt und ergiebt keine Störungen. Allerdings injicirte ich nicht in die vena jugularis, sondern subcutan. Ich habe nämlich während meiner toxicologischen Arbeiten die Beobachtung gemacht, dass Kaninchen wenig geeignet sind zu Versuchen mit intravenöser Injectionen. Die Operation an und für sich und das Injiciren in der nächsten Nähe des Herzens hat einen sehr schädlichen Einfluss auf die schwachen Thierchen, die nicht viel vertragen können. Dagegen ist die subcutane Injection, bei Ausschluss eingehender Operationen ganz gut geeignet, die Giftigkeit einer Substanz zu eruiren. Allerdings muss die Dosis grösser genommen werden. Für taurochols. Na fand ich die tödtliche Dosis bei intravenöser Application 0,35 (für Kaninchen), bei subcutaner 0,44 g (Versuch XXIX). Ich führe hier Versuche an Kaninchen an.

15./IV., 10^h 30′. Einem Kaninchen von 820 gram subcutan 150 mgr. Bilirubin injicirt.

11^h keine Veränderung im ganzen Verhalten des Kaninchens zu sehen. Wiederum 20 mgr. injicirt, keine Störungen. Nach 10 Tagen demselben Kaninchen 0,246 grm Biliverdin injicirt. Am selben Tage traten beim Kaninchen leichte Störungen ein. Eine gewisse Mattigkeit, keine Esslust war sehr evident zu merken. Nach 2 Stunden hat sich das Thier erholt, als ob nichts mit ihm geschehen wäre. Zur Controlle wurde einem anderen Kaninchen eine entsprechende Menge tauroch. Na injicirt. Da war schon nach einer halben Stunde ein ausgesprochenes Intoxicationsbild. Das Thier war sehr matt, bekam nach 2 Stunden starken Durchfall; das Thier hatte im Verlaufe des Tages nichts gegessen, zeigte eine beschleunigte Respiration, hatte starken Durst — das Thier war entschieden krank. Ein anderes Kaninchen von 700 gr. Körpergewicht bekam subcutan injicirt 0,42 g Bilirubinlösung (also 600 mgr. pro Kilo). Das Thier nach einer halben Stunde etwas matt, sonst nichts zu merken; nach 2 Stunden vollständig gesund: das Thier frisst, läuft munter mit den andern Kaninchen umher. Einem anderen Kaninchen zur Controle wurde eine entsprechende Menge glycochols. Na injicirt. Das Intoxicationsbild stellte sich sofort ein: Mattigkeit, Durchfall, verzögertes Athmen, im Verlaufe 2 Tage keine Esslust. Es kam hier mir hauptsächlich darauf an, um die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe mit der Giftigkeit der Gallensäuren zu vergleichen und, wie bereits gesagt, scheint mir nach meinen Versuchen eine Berechtigung vorzuliegen, die gallensauren Salze als giftigere Substanzen als die Galllenfarbstoffe anzuerkennen. Die Arbeit, die über die Giftigkeit der gallenfarbstoffe im Kunkel'schen Laboratorium erschienen ist, konnte ich leider nicht bekommen.

Während des Druckes habe ich von Herrn Prof. Kobert eine Dissertation von R. Plaesterer (aus dem Laboratorium des Prof. Kunkel in Würzburg): «Ueber die giftigen Wirkungen des Belirubins» erhalten. Auch Plaesterer konnte die Bouchard'sche Angabe von der eminenten Giftigkeit der Gallenfarbstoffe nicht bestätigen: die von Bouchard für Kaninchen angegebene letale Dosis, brachte bei Plaesterer's Versuchen keine Störungen bei den Kaninchen hervor, selbst bei intravenöser Application. Im allgemeinen aber, gestützt auf den Versuchen an Fröschen, glaubt Plaesterer die Gallenfarbstoffe als giftige Substanzen anzuerkennen und zwar vermuthet er, bestehe die Giftigkeit (?) darin, dass das Bilirubin mit dem Kalk der thierischen Flüssigkeit unlösliche Verbindungen eingeht.

Thesen.

1. Die Gallensäuren gehören ihren toxischen und chemischen Eigenschaften nach der sogenannten Saponingruppe an.
2. Die Gallenfarbstoffe sind weniger giftig als die Gallensäuren.
3. Das Cholesterin ist ungiftig.
4. Die gallensauren Salze des Schweines können bei Gegenwart der gallensauren Salze anderer Thiere nur unter gewissen Bedingungen von neutralen Salzen ($Na_2 SO_4$) gefällt werden.
5. Bei Cystitis ist Salol allen andern Arzneien vorzuziehen.
6. Die Ausscheidung von Richtungskörperchen ist als eine abgekürzte Zelltheilung aufzufassen.
7. Das Vorkommen von Biliverdin in der Placenta der Hündin und in den Eischalen einiger Vögel macht theoretisch auch den haematogenen Icterus möglich.

Auf Wunsch meines verehrten Lehrers Herrn Prof. Kober füge ich zu Seite 24 folgende Tabelle hinzu.

Tabelle der Auflösung

des mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Rinderblute durch einige Agentien.

Name der Substanz.	Völlige Auflösung der rothen Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Concentration des Giftes.	Theilweise Auflösung der rothen Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Concentration des Giftes.	Nach welchem Beobachter.
Cyclamin.	1 : 100000	1 : 285000	Tufanow.
Digitonein	1 : 100000	1 : 125000	Kruskal.
Digitonin.	1 : 80000	1 : 100000	»
Yucca-Saponin.	1 : 75000	1 : 100000	»
Smilacin amorph	1 : 50000	1 : 70000	»
Herniaria Saponin . . .	1 : 40000		Kobert.
Smilacincryst.	1 : 30000	1 : 35000	Kruskal.
Levant. Sapotoxin . . .	1 : 20000	1 : 50000	»
Agrostemma-Sapotoxin .	1 : 15000	1 : 30000	»
Sapindus-Sapotoxin . . .	1 : 14000	1 : 25000	Kobert.
Senegin	1 : 12000	1 : 32000	Atlas.
Quillaja-Sapotoxin . . .	1 : 10000	1 : 150000	Kobert.
Solanin	1 : 8300	1 : 120000	»
Quillajasaures Natron . .	1 : 8000	1 : 100000	Kobert, Tufanow
Ricinussolvin	1 : 5000	1 : 8000	Kobert, Kiwull
Chamälirin	1 : 700	1 : 800	Kruskal.
Chenocholsaures Natron .	1 : 700	1 : 1500	Rywosch.
Taurocholsaures Natron .	1 : 600		»
Choloidinsaures Natron .	1 : 500		»
Cholsaures Natron . . .	1 : 200		»
Hyocholsaures Natron . .	1 : 200		»
Kohlensaures Natron . .	1 : 70	1 : 150	Kobert.
Glycocholsaures Natron .	1 : 50		Rywosch.
Chloralhydrat	1 : 20	1 : 25	Kruskal.
Aether	1 : 13		Tufanow.